

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GILBERTO MASSAKI UTIDA

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DO ENDOMÉTRIO ATRAVÉS DE BIÓPSIA
ASPIRATIVA (PIPELLE) SEGUIDA DE BIÓPSIA HISTEROSCÓPICA

CURITIBA

2018

GILBERTO MASSAKI UTIDA

AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DO ENDOMÉTRIO ATRAVÉS DE BIÓPSIA
ASPIRATIVA (PIPELLE) SEGUIDA DE BIÓPSIA HISTEROSCÓPICA

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre pelo Programa de
Tocoginecologia do Setor de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Jaime Kulak Jr.

CURITIBA

2018

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR -
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA JORDÃO
CRB9/991 COM OS DADOS FORNECIDOS PELO AUTOR

S89

Utida, Gilberto Massaki

Avaliação histológica do endométrio através de biópsia aspirativa (pipelle) seguida de biópsia histeroscópica / Gilberto Massaki, Utida – Curitiba, 2018.

86 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Jaime Kulak Junior

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Endométrio. 2. Biópsia – Métodos. 3. Neoplasias do endométrio. 4. Histeroscopia – Instrumentação. I. Kulak Junior, Jaime. II. Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLMC: WP 390

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em TOCOGINECOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **GILBERTO MASSAKI UTIDA**, intitulada: **AValiação HISTOLÓGICA DO ENDOMÉTRIO ATRAVÉS DE BIÓPSIA ASPIRATIVA (PIPELLE) SEGUIDA DE BIÓPSIA HISTEROSCÓPICA**, após terem inquirido o aluno e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua 1º PROVA 40 no rito de defesa.

A outorga do título de Mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 20 de Julho de 2018.


JAIME KULAK JUNIOR(UFPR)
(Presidente da Banca Examinadora)


ALMIR ANTONIO URBANETZ(UFPR)


JAN PAWEL ANDRADE PACHNICKI(UP)

Para Adriana,
a menina que consegue transformar
um simples café
numa viagem fascinante...

AGRADECIMENTOS

A Adriana Utida, minha namorada, que edifica os meus dias e as minhas horas, e faz tudo valer a pena.

Ao Mateus Utida, filho maravilhoso, de quem recebo um carinho imenso e me orgulho muito.

A Flávia Utida, a melhor ginecologista e obstetra que eu conheço, irmã de todas as horas e que amo demais.

A Saburo Utida, meu pai, que não teve a oportunidade de ir à escola e um dia me pediu apenas que estudasse.

A minha mãe Lourdes Utida e meus irmãos Ricardo Utida e Alexandre Utida.

A Maria Ocir e José Dalton, que apesar de tantas perdas, ainda conseguem sorrir e ajudar todos ao seu redor.

Ao Dr Emerson Kooji Nihi, exemplo de professor e tudo o que essa palavra possa significar de melhor.

Ao professor Jaime Kulak Jr pela paciência de me orientar neste trabalho.

Aos residentes do Hospital e Maternidade São José, que fizeram com que eu me tornasse um ginecologista melhor.

A Prof^a. Dra Teresa Cristina Cavalcante, médica patologista que colaborou com este trabalho.

A Dra Raquel Maria Ferreira, ginecologista e ultrassonografista que auxiliou com imagens, laudos e sugestões.

A toda equipe de trabalho do Hospital e Maternidade São José

A toda equipe de trabalho do Hospital Novaclínica

A toda a equipe do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas, local onde me sinto sempre acolhido.

A Thaty, Ana e Rose, funcionárias de tantos anos.

Ao amigo Flávio Santos Gonçalves Rua, que teve a paciência de ensinar princípios de Word e Powerpoint.

As pacientes que participaram do estudo. Como sempre, recebi mais do que pude oferecer. Muitos sorrisos e obrigados. Cada qual com sua história única. Essa é a beleza e o mistério.

... “é a histórica vocação dos homens – a do ser mais” ...

... “não há vida sem correção, sem retificação” ...

(Paulo Freire)

RESUMO

Os sangramentos uterinos anormais ocorrem em 60 a 70% das vezes em final de menacme, transição menopausal e menopausa. O câncer de endométrio geralmente ocorre no pós-menopausa e cursa com sangramento uterino, sendo o sétimo câncer de maior incidência na população feminina brasileira. Mulheres com sangramento uterino anormal e sangramento pós-menopausa muitas vezes necessitarão de avaliação endometrial com biópsia, sendo o principal objetivo desta biópsia descartar malignidade. O objetivo deste estudo foi analisar a qualidade da histologia endometrial coletada através de biópsia com cânula de Pipelle, comparando com a biópsia da Histeroscopia, na vigência de sangramentos uterinos anormais; avaliar a concordância entre biópsia endometrial com Pipelle e biópsia com Histeroscopia no diagnóstico de malignidade e comparar custos da biópsia por Pipelle e por Histeroscopia. Trata-se de um estudo transversal. Foram avaliadas quarenta e cinco mulheres com mais de 35 anos com indicação de biópsia de endométrio, submetidas à biópsia com cânula de Pipelle e na sequência imediata submetidas a Histeroscopia Diagnóstica. O material coletado foi enviado para análise, tendo a Histeroscopia como padrão-ouro. Avaliou-se a sensibilidade, especificidade, acurácia, valores preditivos positivos e negativos da Pipelle para patologias endometriais. Os resultados foram separados em três categorias: normal (endométrios atróficos, proliferativos e secretores), pólipos e malignidades. Relatamos a concordância para malignidade entre biópsia com Pipelle e Histeroscopia. Foi realizada comparação dos custos de biópsia com cânula de Pipelle e biópsia com Histeroscopia. O estudo mostrou que para análise de malignidades endometriais a Pipelle teve 100% de sensibilidade e especificidade. Na detecção de pólipos Pipelle demonstrou uma sensibilidade de 26,1%, especificidade de 88,9%, valor preditivo positivo de 75%, valor preditivo negativo de 48,5% e acurácia de 53,7%. Houve concordância de 100% em relação à malignidade quando as biópsias foram realizadas com Pipelle. O procedimento biópsia endometrial com cânula de Pipelle tem custo 27 vezes menor que biópsia por Histeroscopia para as operadoras de saúde. A mesma comparação no SUS tem custo 13,7 vezes menor a favor da Pipelle.

PALAVRAS-CHAVE: Endométrio. Biópsia/métodos. Neoplasias do endométrio. Histeroscopia/instrumentação. Histeroscopia/métodos.

ABSTRACT

Abnormal uterine bleeding occurs in 60% to 70% of women in late menacme, perimenopause, and menopause. Endometrial cancer usually occurs in the postmenopausal period, and those with this cancer present with uterine bleeding. It is the seventh most common cancer in terms of incidence among Brazilian women. Women with abnormal uterine bleeding and postmenopausal bleeding require endometrial biopsy, the main objective of which is to rule out malignancy. The objectives of this study were: to analyze the quality of endometrial histology data from Pipelle biopsies performed as part of histopathological examinations in case of abnormal uterine bleeding and compare the quality of these data to that of data collected via hysteroscopy; to assess agreement between the diagnosis of malignancy after endometrial Pipelle biopsy and hysteroscopy biopsy; and to compare the costs of Pipelle biopsy to those of hysteroscopy biopsy. This was a cross-sectional study. Forty-five women over 35 years of age with indications for undergoing endometrial biopsy underwent the Pipelle-based procedure and then immediately underwent diagnostic hysteroscopy. The collected material was then sent for analysis, with hysteroscopy being considered as the gold standard. The sensitivity, specificity, accuracy, and positive and negative predictive values for endometrial pathologies determined from Pipelle biopsy were evaluated. The results were separated into three categories: normal (atrophic, proliferative, and secretory endometrium), polyps, and malignancies. We found agreement in the diagnosis of malignancy between Pipelle biopsy and hysteroscopy biopsy. The costs of Pipelle biopsy were also compared to those of hysteroscopy biopsy. The study showed that in the analysis of endometrial malignancies, Pipelle biopsy provided 100% sensitivity and specificity. In the detection of polyps, Pipelle biopsy demonstrated a sensitivity of 26.1%, specificity of 88.9%, positive predictive value of 75%, negative predictive value of 48.5%, and accuracy of 53.7%. There was 100% consistency in the diagnosis of malignancy between the two types of biopsies. The endometrial biopsy procedure performed during hysteroscopy was found to cost private Brazilian healthcare providers 27 times more than the Pipelle-based procedure. The same comparison in Brazil's public health care system (SUS) found that hysteroscopy procedures cost 13.7 times more.

KEYWORDS: Endometrium. Biopsy/methods. Endometrial neoplasms. Hysteroscopy/instrumentation. Hysteroscopy/methods.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – PALM – COEIN – CLASSIFICAÇÃO PARA SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL (MENACME).....	21
FIGURA 2 – PIPELLE	50
FIGURA 3 – INSTRUÇÕES DE USO DA PIPELLE	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – TABELA DE CLASSIFICAÇÃO DE PADRÃO MENSTRUAL	22
TABELA 2 – TABELA DE CONCOMITÂNCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL COM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO EM RELAÇÃO AOS FATORES DE RISCO.....	28
TABELA 3 – RELAÇÃO ENTRE IMC E PROBABILIDADE DE CÂNCER DE ENDOMÉTRIO	29
TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE CARCINOMA DE ENDOMÉTRIO (TIPO 1 E TIPO 2).....	31
TABELA 5 – RESULTADOS HISTOLÓGICOS DE BIÓPSIA COM PIPELLE E HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA	57
TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DAS PACIENTES QUE ATENDERAM OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO ESTUDO (N=45).....	57
TABELA 7 – COMPARAÇÃO DOS CICLOS (PRÉ OU PÓS-MENOPAUSA) (N=41)	58
TABELA 8 – VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE ACORDO COM OS RESULTADOS DA HISTEROSCOPIA (N=41).....	59
TABELA 9 – COMPARAÇÃO ENTRE COLETA PELA PIPELLE E COLETA PELA HISTEROSCOPIA QUANTO AOS RESULTADOS DA ANÁLISE MICROSCÓPICA (N=41)	60
TABELA 10 - RESULTADOS DAS COLETAS PELA PIPELLE E PELA HISTEROSCOPIA QUANTO AOS RESULTADOS DA ANÁLISE MICROSCÓPICA PARA PÓLIPO, MALIGNIDADE E NORMAL (N=41).....	60
TABELA 11 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA COLETA PELA PIPELLE NO DIAGNÓSTICO DE PÓLIPO E DE MALIGNIDADE CONSIDERANDO-SE A COLETA PELA HISTEROSCOPIA COMO PADRÃO OURO (N=41).....	61
TABELA 12 – COMPARAÇÃO DE CASOS COM MALIGNIDADE COMPARADOS COM RESULTADOS DE PÓLIPO OU NORMAL PELA HISTEROSCOPIA, EM MULHERES NO CICLO PÓS-MENOPAUSA COM SANGRAMENTO (N=13)	62
TABELA 13 – CUSTO DO PROCEDIMENTO HISTEROSCOPIA COM BIÓPSIA OPERADORA 01 – OPERADORA 02.....	64
TABELA 14 – CUSTO DO PROCEDIMENTO HISTEROSCOPIA COM BIÓPSIA NO SUS.....	65

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – CARCINOMA DE ENDOMÉTRIO TIPO 1 E TIPO 2 COM RELAÇÃO A IDADES.....	29
GRÁFICO 2 – TIPOS DE CÂNCER DE CORPO DE ÚTERO.....	32
GRÁFICO 3 – AMOSTRA E RESULTADOS A PARTIR DAS COLETAS POR PIPELLE E POR HISTEROSCOPIA.....	56

LISTA DE SIGLAS

ACOG	-	American College Of Obstetricians And Gynecologists
ACR	-	American College Of Radiology
AGC	-	Células Glandulares Atípicas de Significado Indeterminado
CBHPM	-	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CEP	-	Comitê de Ética e Pesquisa
cm	-	Centímetros
CO ₂	-	Gás Carbônico
CUP	-	Curetagem Uterina De Prova(Semiótica)
FDA	-	Food And Drug Administration
FEBRASGO	-	Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
FIGO	-	Federação Internacional de Ginecologia E Obstetrícia
IMC	-	Índice De Massa Corporal
INCA	-	Instituto Nacional de Câncer
LED	-	Light Emitting Diode
mm	-	Milímetros
PALM-COEIN	-	Pólipos, Adenomioses, Leiomiomas, Malignidades e Hiperplasias, Coagulopatias, Ovulatórios (Distúrbios), Endometriais(Alterações), Iatrogênicas, Não Classificadas
PR	-	Paraná
RHUC	-	Rol Hierarquizado Unimed Curitiba
RM	-	Ressonância Magnética
®	-	Marca Registrada
SOP	-	Síndrome dos Ovários Policísticos
SUA	-	Sangramento Uterino Anormal
SUS	-	Sistema Único de Saúde
USTV	-	Ultrassonografia Transvaginal
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UBS	-	Unidade Básica De Saúde
WHO	-	World Healthy Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
1.1	OBJETIVOS	18
2	REVISÃO DE LITERATURA	19
2.1	ENDOMÉTRIO	19
2.2	SANGRAMENTO UTERINO NORMAL	19
2.3	SANGRAMENTOS UTERINOS ANORMAIS (SUA).....	20
2.4	PÓLIPOS	24
2.5	HIPERPLASIA ENDOMETRIAL	25
2.6	CARCINOMA DE ENDOMÉTRIO	28
2.7	CURETAGEM UTERINA DE PROVA (CUP)	34
2.8	ULTRASONOGRAFIA TRANSVAGINAL (USTV)	36
2.9	SONOHISTEROGRAFIA	38
2.10	PIPELLE.....	38
2.11	OUTROS MÉTODOS DE BIÓPSIA ENDOMETRIAL AMBULATORIAL	44
2.12	HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA AMBULATORIAL.....	46
3	METODOLOGIA	49
3.1	ESPECIFICAÇÕES DA PIPELLE	49
3.2	EXECUÇÃO DO PROCEDIMENTO PIPELLE:	50
3.3	ESPECIFICAÇÕES DO APARELHO DE HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA:	52
3.4	EXECUÇÃO DO PROCEDIMENTO HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA COM BIÓPSIA DE ENDOMÉTRIO:	53
3.5	DESCRIÇÃO DA METODOLOGIA.	53
3.6	METODOLOGIA ESTATÍSTICA	54
4	RESULTADOS	56
4.1	CUSTOS	62

4.1.1	OPERADORAS DE SAUDE	62
4.1.2	SUS	64
5	DISCUSSÃO	66
5.1	ANÁLISE DAS PACIENTES EXCLUÍDAS (N=4)	70
5.2	CUSTOS	71
5.3	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	73
5.4	DIFICULDADES	73
6	CONCLUSÕES	74
	REFERÊNCIAS	75
7	APÊNDICE 1	83
8	APÊNDICE 2	84
9	APÊNDICE 3	85

1 INTRODUÇÃO

No ano de 2000, mulheres com mais de 35 anos constituíam 35,2% da população feminina. Em 2017 elas passaram a constituir 46,1%, e a projeção para 2030 é que constituam 55,3% da população feminina (BRASIL, 2017).

No final de menacme, transição menopausal e menopausa é quando ocorrem mais frequentemente os sangramentos uterinos anormais (SUA) (CLARK et al., 2002; MUNRO, 2017).

O câncer de corpo de útero tem seu pico de incidência nas sexta e sétimas décadas de vida (ALI, 2013; VISSER, 2015). Este apresenta manifestação precoce através de sangramento pós-menopausa, sendo o tumor ginecológico mais comum em países desenvolvidos e com incidência aumentando a cada ano (MORICE et al., 2016). No Brasil ocupa o sétimo lugar em incidência (BRASIL, 2018)

Pacientes com SUA podem apresentar alterações estruturais como pólipos, adenomioses, leiomiomas, hiperplasias endometriais e carcinomas. (MUNRO et al., 2011). Pólipos, hiperplasias e carcinomas endometriais necessitam de biópsia para diagnóstico definitivo.

O principal objetivo das biópsias endometriais sempre será afastar malignidade. A antiga frase das escolas de medicina, “sangramento pós-menopausa é câncer até prova em contrário” continua mais viva do que nunca com essa parcela da população aumentando cada vez mais, sendo o primeiro sinal de alerta para uma investigação adequada (GOLDSTEIN, 2004; 2009). Além do que, mesmo em pacientes na pré menopausa temos um aumento progressivo dos diagnósticos de hiperplasias e carcinomas endometriais quanto maior a idade da paciente (IRAM et al., 2010).

Além da expectativa de vida cada vez maior, temos também a associação de mudança de hábitos que atualmente culminaram com um aumento da obesidade. Sendo assim, houve um aumento destes dois principais fatores de risco para pólipos, hiperplasias e carcinomas endometriais: idade mais elevada e obesidade (MATSUO et al., 2015; STUBERT; GERBER, 2016).

De 2006 até 2016 a frequência de sobrepeso na população adulta tem aumentado na ordem de 1,2 pontos percentuais ao ano. Para a obesidade, o aumento é da ordem de 0,73 pontos percentuais ao ano. Neste mesmo período de tempo,

apenas 10 anos, a população de mulheres com IMC maior que 25 teve um aumento de 38,8% para 59,1% (BRASIL, 2017).

Atualmente utiliza-se como método inicial de avaliação dos SUA a Ultrassonografia Pélvica Transvaginal (USTV) e na sequência se avalia a necessidade de outros métodos semiológicos (BRADLEY; GUEYE, 2016; MUNRO, 2017). Após a propedêutica de história, exame físico e exames laboratoriais, a USTV seleciona qual paciente necessitará de biópsia ou não através das suas medidas de espessura endometrial e outros achados no endométrio como heterogeneidade, miomas, suspeita de pólipos entre outros.

Quando se faz necessário a avaliação histológica, o método considerado padrão-ouro pela literatura é a Histeroscopia, superando a clássica dilatação de colo de útero e curetagem uterina (SYMONDS, 2001; LEE et al., 2011; TOUBOUL et al., 2014), uma vez que se tem a visualização direta da cavidade uterina e a biópsia se faz dirigida para a porção endometrial mais alterada ou suspeita.

Outra maneira de realizar a biópsia endometrial, seria o uso da cânula de *Pipelle*. Método de biópsia ambulatorial, que apesar de não visualizar a cavidade endometrial, tem se mostrado bastante confiável principalmente nas doenças mais importantes como, por exemplo, o carcinoma de endométrio (STOVALL et al., 1991; GUIDO et al., 1995; DIJKHUIZEN et al., 2000; CLARK et al., 2002; ACOG, 2009; TANGJITGAMOL et al., 2009; DEMIRKIRAN et al., 2012; VISSER et al., 2015; SANAM; MAJID, 2015; MORICE et al., 2016).

Existe uma grande diferença de complexidade quando comparamos a Histeroscopia diagnóstica com a Biópsia aspirativa por *Pipelle*. Histeroscopia demanda tecnologia de ponta, óptica de alta resolução e com mínima espessura, cabo de fibra óptica, fonte de luz *Light Emitting Diode (LED)*, esterilização de todo esse arsenal, treinamento e ainda local adequado (RCOG, 2011). Cânula de *Pipelle* demanda sala básica de exame ginecológico e instrumental mínimo de uso rotineiro em ginecologia. (CORNIER, 1984).

Histeroscopia é um método que exige grande aparato tecnológico e treinamento profissional altamente habilitado a trabalhar com essa tecnologia. *Pipelle* é basicamente uma cânula descartável, não demanda grande treinamento e pode ser realizado por ginecologista geral ou por qualquer médico que saiba fazer um exame especular, por exemplo, médicos de unidades básicas de saúde da medicina de família (STRAVENS et al., 2016).

Não podemos nos esquecer de que vivemos em um país ainda em desenvolvimento e o acesso a exames de alto custo como a histeroscopia não é uma realidade para a maioria da população.

1.1 OBJETIVOS

- a) Analisar a qualidade da histologia endometrial coletada através de biópsia com cânula de Pipelle, comparando com a biópsia histeroscópica;
- b) Avaliar a concordância entre biópsia endometrial com Pipelle e biópsia via histeroscópica no diagnóstico histológico de malignidade;
- c) Comparar os custos da biópsia por Pipelle e por Histeroscopia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ENDOMÉTRIO

Durante os anos do menacme o endométrio é tecido com grande dinamismo, sendo sensível aos hormônios estrogênio e progesterona, produzidos durante o ciclo dos folículos ovarianos. Quando não ocorre gestação o endométrio se apresenta em eterna sequência repetitiva e dinâmica de fases: proliferativa, secretora e menstrual. Apresenta tecido glandular que recobre o estroma e vasos sanguíneos. Funcional e morfológicamente temos uma camada conhecida como basal, que é responsável pela regeneração do endométrio já durante o período menstrual e pós-menstrual, e outra camada conhecida como funcional, que é a responsável pelo acolhimento do blastocisto, mas também participa dos períodos proliferativo, secretor e menstrual regenerativo. No período transicional perimenopáusico o endométrio passa a acompanhar o declínio ovulatório e muitas vezes este é submetido a longos períodos de ação estrogênica apenas, ou seja, apenas fase proliferativa continuada, muitas vezes relacionada com as alterações menstruais próprias do período de vida da mulher. No pós-menopausa temos um endométrio atrófico, ou seja, sem a ação de hormônios ovarianos deixamos de ter a camada funcional, restando apenas a camada basal e um estroma compacto (LOPES, 2011; SPEROFF; FRITZ, 2015).

O endométrio pode ser sede de doenças, como por exemplo os pólipos, leiomiomas submucosos, hiperplasias endometriais e carcinomas.

2.2 SANGRAMENTO UTERINO NORMAL

A menstruação, ou seja, o sangramento mensal esperado como normal possui intervalos que variam de 24 a 38 dias, com uma duração entre 4,5 a 8 dias. Apresentando regularidade, ou seja, uma variação menor ou igual a 9 dias e volume de fluxo entre 5 e 80ml (HALLBERG et al., 1966; CHIAZZE et al., 1968; FRASER et al., 2011; MUNRO, 2017).

Há um padrão mais estável e com pouca variação de intervalo e duração nos ciclos entre os 20 e 40 anos. A variabilidade deste padrão ocorre principalmente nos períodos entre a menarca até os 20 anos e após os 40 anos, períodos em que os ciclos são muitas vezes anovulatórios. Após os 40 anos as mulheres apresentam muitos ciclos anovulatórios e tendem a apresentar ciclos com grande volume de perda

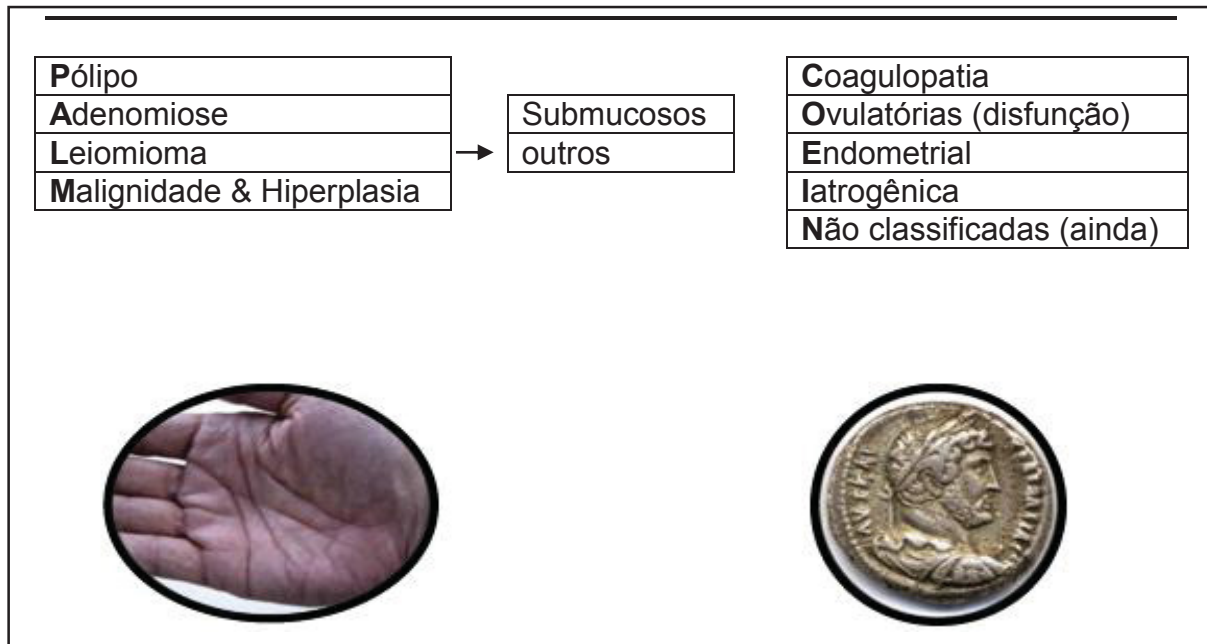
sanguínea (mais que 80ml), com 90% dessa perda ocorrendo nos três primeiros dias de menstruação ou apresentam sangramentos que duram mais do que 7 dias. Após a menopausa, espera-se que não ocorra mais sangramentos uterinos.

2.3 SANGRAMENTOS UTERINOS ANORMAIS (SUA)

O SUA é usado para descrever uma larga gama de padrões de sangramentos que vão, desde sangramentos uterinos intensos, até sangramentos uterinos intermenstruais ou sangramentos que se perduram por muitos dias, mesmo sem serem abundantes (BRADLEY; GUEYE, 2016). Também podemos definir SUA como sangramento proveniente do corpo do útero que é anormal na sua duração, volume, frequência, regularidade e que esteve presente na maioria dos ciclos nos últimos seis meses (MUNRO, 2017).

Desde 2011 a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) utiliza a nomenclatura conhecida pelo acrônimo PALM-COEIN para a classificação dos SUA em mulheres no menacme não gestantes (MUNRO et al, 2011). Nesta classificação existe uma separação entre as causas estruturais e não estruturais como explicação do SUA. Estruturais seriam PALM (Pólipos, Adenomioses, Leiomiomas, Malignidades ou Hiperplasias). Não estruturais seriam COEIN (Coagulopatias, Ovulatórias, Endometriais, Iatrogênicas, Não classificadas). Esta dissertação optou por avaliar apenas os SUA que têm origem em causas estruturais. Para as causas estruturais, o acrônimo PALM expressa os seguintes termos: SUA-P – sabemos que temos um sangramento uterino associado a um pólipo, SUA-A – a adenomiose, SUA-L – a leiomioma, SUA-M – a malignidade/hiperplasias. A figura 1 representa um resumo esquemático do PALM-COEIN.

FIGURA 1 – PALM – COEIN – CLASSIFICAÇÃO PARA SANGRAMENTO UTERINO ANORMAL (MÉNACME)



FONTE: MUNRO et al., 2011

Há uma recomendação da FIGO para que sejam abandonados os termos usados para descrever as alterações menstruais que não são bem definidos ou que podem gerar confusão por não terem clareza de definição. Orienta-se para que sejam abandonados termos como menorragia, metrorragia, menometrorragia, oligomenorreia, polimenorreia, sangramento uterino disfuncional, entre outros. Tenta-se uma padronização mundial de terminologia para uma melhor comunicação entre profissionais da área da saúde e para os estudos a serem realizados sobre o assunto (FRASER et al., 2011).

A nomenclatura da tabela 1 especifica Frequência, Duração, Regularidade Fluxo e Sangramentos Intermenstruais:

TABELA 1 – TABELA DE CLASSIFICAÇÃO DE PADRÃO MENSTRUAL

Categoria	Dias (últimos 6 meses)	Normal ou Anormal	<input checked="" type="checkbox"/>
Frequência	A cada ____ dias	Amenorréia	<input type="checkbox"/>
		Frequente (< 24 dias)	<input type="checkbox"/>
		Normal entre (24 e 38 dias)	<input type="checkbox"/>
		Infrequente (> 38 dias)	<input type="checkbox"/>
Duração	Mais curtos: ____ dias Mais longos: ____ dias	Prolongado (> 8 dias)	<input type="checkbox"/>
		Normal (até 8 dias)	<input type="checkbox"/>
Regularidade	Mais curtos: ____ dias Mais longos: ____ dias	Variação Regular (do mais curto para o mais longo <= 9 dias)	<input type="checkbox"/>
		Irregular (do mais curto para o mais longo + que 10 dias)	<input type="checkbox"/>
Fluxo	Determinado pela paciente, impacto na qualidade de vida	Intenso	<input type="checkbox"/>
		Normal	<input type="checkbox"/>
		Leve	<input type="checkbox"/>
Sangramento Intermenstrual	Nenhum		<input type="checkbox"/>
	Ocasional		<input type="checkbox"/>
	Cíclico (previsível)	Precocemente no ciclo	<input type="checkbox"/>
		No meio do ciclo	<input type="checkbox"/>
		Tardamente	<input type="checkbox"/>
Sangramentos de Escape	Não aplicável		<input type="checkbox"/>
	Nenhum (em uso de medicação)		<input type="checkbox"/>
	Presente		<input type="checkbox"/>

FONTE: Retirado de (MUNRO et al., 2017)

A classificação PALM-COEIN somente é válida para mulheres no menacme e não para mulheres no período pós-menopausa (FRASER et al., 2011; MUNRO et al., 2011).

A epidemiologia do SUA se situa nos seguintes achados em atendimentos ambulatoriais, 5% a 7% em adolescentes, 20% a 30% no menacme e 60% a 70% na transição menopausal e menopausa (MUNRO, 2017).

Um estudo brasileiro na cidade de Pelotas no Rio Grande do Sul com entrevista a 1078 mulheres entre 15 e 54 anos, mostrou que depois dos 34 anos há maior fator de risco para SUA e o sangramento menstrual intenso foi a queixa mais comum, com prevalência de 23,2% (BARCELOS et al., 2013).

A prevalência do SUA associado aos pólipos, hiperplasias e carcinomas endometriais aumentam com a idade (AZEVEDO, DE et al., 2016; MORICE et al., 2016).

A qualidade de vida destas mulheres com SUA e sangramento menstrual intenso piora consideravelmente, afetando a vida social e profissional. Estudo com mulheres entre 40 e 45 anos mostra que 32% destas apresentam sangramento menstrual intenso a severo. Estas experienciam o fluxo de sangue menstrual que transpassa o absorvente íntimo, gerando necessidade de trocas constantes, noturna e diurna, de absorvente. Percebem a presença de coágulos de sangue ao invés de apenas sangue menstrual. Quando comparadas com mulheres que apresentam sangramento uterino normal, sem os excessos menstruais descritos, a qualidade de vida social, profissional, sexual e emocional, decai (BRADLEY; GUEYE, 2016).

Sangramento pós-menopausa merece considerações à parte pela importância e necessidade de avaliação correta. Cerca de 90% das pacientes com câncer de endométrio pós-menopausa terão sangramento em estágios iniciais da doença. Meta-análise que reuniu 5892 mulheres com sangramento pós-menopausa em que todas foram biopsiadas, encontrou 47% de endométrio atrófico, 40% de hiperplasias e pólipos e 13% de câncer (SMITH-BINDMAN et al., 1998). Outra meta-análise mostrou que de 2896 mulheres com sangramento pós-menopausa biopsiadas, 259 (8,9%) apresentaram câncer de endométrio (TIMMERMANS et al., 2010).

Não devemos nos esquecer que a mesma paciente pode ter mais de uma doença dentro do PALM-COEIN que explica a origem de seu sangramento uterino anormal (BRADLEY; GUEYE, 2016).

2.4 PÓLIPOS

Pólipo endometrial é o crescimento endometrial hiperplásico de glândulas e estroma, com centro vascular, para o interior da cavidade uterina. Podem ser sésseis ou pediculados. Muitas vezes são assintomáticos, mas podem estar relacionados à SUA e Infertilidade (SPEROFF; FRITZ, 2015).

Pequenos pólipos são encontrados em 10% das pacientes assintomáticas com mais de 30 anos e na pré-menopausa. E são encontrados em 30% das pacientes de mesma faixa etária com SUA. Portanto, pólipos são três vezes mais prevalentes em pacientes sintomáticas com SUA quando comparadas com pacientes assintomáticas sem SUA (CLEVENGER-HOEFT et al., 1999). Há uma grande variação na prevalência de pólipos em SUA, de 13 a 50% (TJARKS; VOORHIS, 2000).

Serhat et al. (2014), realizando histeroscopias em pacientes com infertilidade, abortamentos de repetição e sangramentos uterinos anormais perceberam que a idade e o índice de massa corporal estavam diretamente relacionados com a presença de pólipos. Sendo que quanto maior a idade e maior o IMC mais comum era o achado destes pólipos nas histeroscopias. O autor percebeu também que a hipertensão arterial e o diabetes não eram fatores de risco para pólipos.

Pensando em pólipos endometriais e a correlação destes com malignidade ou hiperplasia do endométrio, percebemos que as pacientes realmente com risco para esta ocorrência são as sintomáticas, ou seja, aquelas com presença de SUA. Estando praticamente ausentes as hiperplasias ou malignidades endometriais em pacientes sem SUA (assintomáticas). Além do que, 90% das malignidades e hiperplasias em pólipos ocorrem no pós-menopausa (AZEVEDO, DE et al., 2016).

Pólipos endometriais associados com sangramento pós-menopausa devem ser submetidos à polipectomia, pois têm uma probabilidade de serem câncer em 6% dos casos. Este procedimento, muitas vezes, pode ser realizado já durante o exame diagnóstico padrão-ouro, que é a histeroscopia, no estilo “ver e tratar” (CLARK; STEVENSON, 2017).

Questiona-se a necessidade da polipectomia em pacientes assintomáticas. Em 359 polipectomias de pacientes pré e pós-menopausa sintomáticas, com SUA, e assintomáticas, sem SUA, as hiperplasias e malignidades não estiveram relacionadas com hipertensão arterial, diabetes, obesidade, espessura endometrial ou diâmetro dos pólipos. A única correlação significativa foi a presença de SUA associada aos pólipos

que tiveram histopatológico final de hiperplasia ou câncer, ou seja, para se suspeitar de malignidade associada com pólipos temos que ter a presença de SUA (AZEVEDO, DE et al., 2016).

Exames como USTV, histerosonografia, histerosalpingografia podem sugerir o diagnóstico de pólio, mas a histeroscopia com visualização direta da cavidade permanece sendo o padrão-ouro de diagnóstico (CLARK; STEVENSON, 2017).

Em geral a recomendação é para que sejam tratados com polipectomia, principalmente se sintomáticos, pois há evidências de melhora do padrão de sangramento com diminuição de fluxo menstrual em mais de 75% das vezes em que são retirados, além da alta taxa de satisfação das pacientes (TJARKS; VOORHIS; VAN, 2000; CLARK; STEVENSON, 2017).

Histologicamente, considera-se que pelo menos dois dos três seguintes critérios estejam presentes: desarranjo arquitetural, estroma fibroso, vasos sanguíneos com paredes espessadas. A Pipelle por ser técnica de biópsia às cegas falha ao não conseguir biopsiar lesões focais e tem baixa acurácia quando comparada com biópsia guiada por histeroscopia, que é o padrão-ouro no diagnóstico de pólipos (CLARK; STEVENSON, 2017).

2.5 HIPERPLASIA ENDOMETRIAL

Hiperplasia endometrial é a resposta natural do endométrio ao estímulo continuado do estrogênio sem contraposição da progesterona (ARMSTRONG et al., 2012).

Na hiperplasia endometrial há uma proliferação anormal e excessiva da porção glandular. Quando comparada com endométrio proliferativo, a razão glândula/estroma está aumentada, numa razão maior que 50%. Associado a essa característica, ainda temos uma variação de tamanho e formato dessas glândulas proliferadas, podendo ou não estar associadas com atipias (EMONS et al., 2015).

Na pré-menopausa em pacientes tendo SUA a incidência de hiperplasias endometriais é maior que 10%. Nessa mesma fase de vida, em pacientes assintomáticas, a incidência de hiperplasia sem atipia é menor que 5% e com atipia menor que 1%. Ainda na pré-menopausa e em pacientes com Síndrome dos Ovários Policísticos(SOP) associado com amenorreia a incidência supera os 20%. Lembrando

que SUA e SOP são duas condições muitas vezes relacionadas a anovulação e estímulo estrogênico excessivo sem contraposição da progesterona. Não podemos nos esquecer que 10 a 20% dos cânceres de endométrio ocorrem no pré-menopausa, principalmente em mulheres entre 40 e 50 anos (ARMSTRONG et al., 2012). O auge de idade das hiperplasias sem atipia está em torno de 50 anos e com atipias em torno de 60 anos.

A classificação da Organização Mundial de Saúde(WHO) para tumores do trato genital feminino existe desde 1975, foi revista em 1994 e foi usada durante muitos anos. É amplamente conhecida por médicos de todo mundo e utilizava os termos acima já descritos e dividia as hiperplasias em 4 categorias: hiperplasia simples, hiperplasia complexa, hiperplasia simples com atipia e hiperplasia complexa com atipia (WHO, 1994). Atualmente usa-se apenas os termos hiperplasia sem atipia e hiperplasia com atipia (EMONS et al., 2015). Hiperplasias endometriais são consideradas lesões precursoras de carcinoma de endométrio, principalmente na presença de atipias (ARMSTRONG et al., 2012; SETIAWAN et al., 2013).

Hertig e Sommers (1949) já demonstraram, em artigo clássico, a correlação de hiperplasia como sendo lesão precursora de carcinoma de endométrio. Correlacionaram que os carcinomas endometriais muitos anos antes de seu diagnóstico eram precedidos por hiperplasias endometriais, 3 a 5 anos no referido artigo.

Kurman et al (1985) em outro trabalho clássico da literatura mostraram que a probabilidade de pacientes evoluírem para carcinoma de endométrio tendo previamente uma hiperplasia endometrial seria:

- Hiperplasia simples 1%
- Hiperplasia complexa 3%
- Hiperplasia simples com atipia 8%
- Hiperplasia complexa com atipia 29%.

Neste mesmo trabalho foi demonstrado que a presença de atipia é o fator discriminador mais importante para as hiperplasias endometriais. Quando separados apenas em hiperplasias com e sem atipias (excluindo os termos simples e complexa) teríamos um risco de progressão para carcinoma assim relatado:

- hiperplasia sem atipia 1,6%
- hiperplasia com atipia 23%

Lacey et al (2010) também mostraram a probabilidade de mulheres com hiperplasias sem atipias e com atipias evoluírem para carcinoma de endométrio. Em um acompanhamento de mulheres com hiperplasias endometriais que foram seguidas durante 20 anos, percebeu-se que menos de 5% das com hiperplasias endometriais sem atipias desenvolveram carcinomas endometriais e que entre as com hiperplasias com atipias, ao redor de 28% progrediram para carcinoma. Este estudo corrobora com estudo anterior de Kurman et al (1985).

Matsuo et al (2015) mostraram que a idade avançada, o índice de massa corporal (IMC), o diabetes e a hiperplasia complexa com atipia são fatores de risco independentes para demonstrar a probabilidade de determinada hiperplasia endometrial estar associada a carcinoma de endométrio. Em concordância com trabalhos prévios acima descritos o principal fator de risco para essa concomitância (hiperplasia/câncer de endométrio) é a presença da hiperplasia complexa com atipia. Além disso, demonstrou que a prevalência de câncer endometrial concomitante com hiperplasia endometrial, conforme os de fatores de risco – idade, IMC, diabetes e hiperplasia complexa com atipia – foi a seguinte:

TABELA 2 – TABELA DE CONCOMITÂNCIA DE HIPERPLASIA ENDOMETRIAL COM CÂNCER DE ENDOMÉTRIO EM RELAÇÃO AOS FATORES DE RISCO.

FATORES DE RISCO	PROBABILIDADE DE CARCINOMA DE ENDOMÉTRICO CONCOMITANTE
Nenhum	Zero
1	7%
2	17%
3	35%
4	45%

FONTE: Matsuo et al (2015).

Três por cento das pacientes com células glandulares atípicas (AGC) em citopatológicos de colo de útero (Papanicolaou) terão carcinoma de endométrio (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

2.6 CARCINOMA DE ENDOMÉTRIO

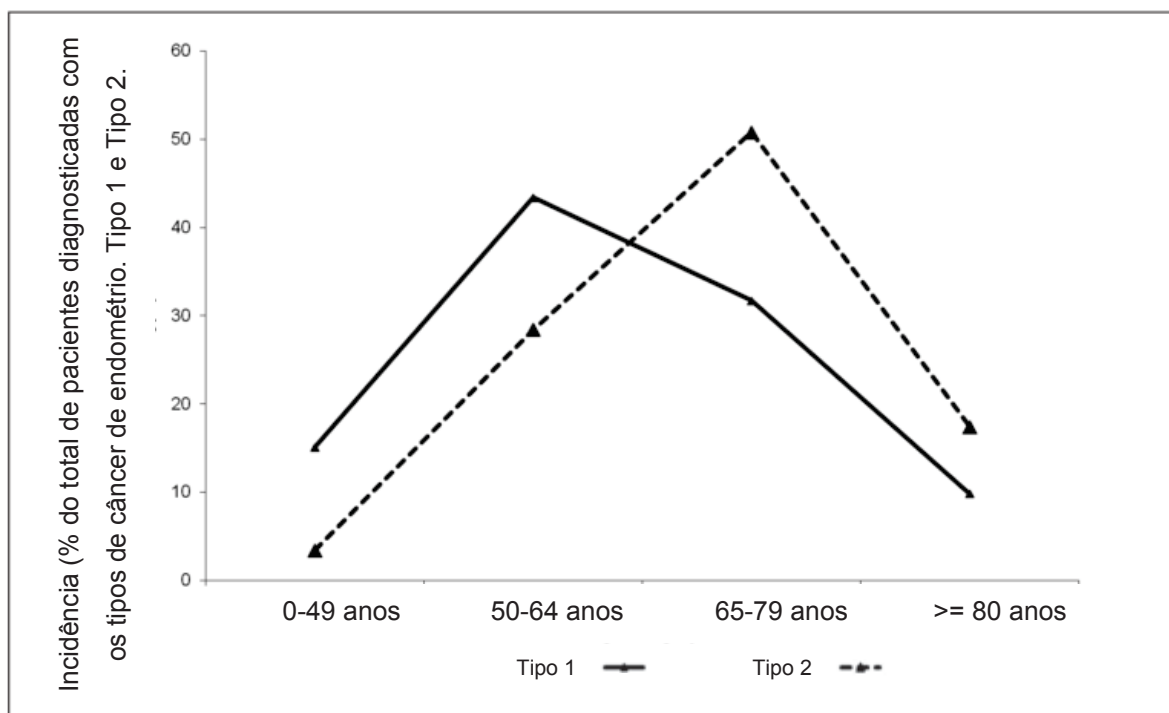
Apesar do nome genérico “câncer de endométrio”, sabe-se que temos uma divisão importante entre Câncer de endométrio tipo 1 e tipo 2. O tipo 1 é mais frequente (80 a 90%), é estrogênio-dependente e de diagnóstico precoce, sendo na maioria das vezes diagnosticados em fase inicial da doença, com bom prognóstico (85% de sobrevida em 5 anos) e baixo grau de malignidade. O tipo 2 menos frequente (10 a 20%), não é estrogênio-dependente, de diagnóstico mais tardio, prognóstico ruim (55% de sobrevida em 5 anos) e alto grau de malignidade (BOKHMAN, 1983; ALI, 2013; MORICE et al., 2016)

Como fatores de risco relacionados ao câncer de endométrio tipo 1, estrogênio-dependente, temos: idade, obesidade, diabetes, hipertensão arterial, etnia, menarca precoce e menopausa tardia, história familiar, infertilidade, alta ingestão de gorduras animais, uso de terapia de reposição hormonal, não tabagismo, radioterapia, fatores socioeconômicos e geográficos (ALI, 2013).

Em relação ao fator de risco idade, a grande maioria dos cânceres de endométrio ocorrem após a menopausa com pico de incidência entre a sexta e a sétima década de vida. Em 14% das vezes o câncer de endométrio pode ocorrer no período pré-menopausa, e 5% desses ocorrem antes dos 40 anos. (DUSKA et al., 2001; EVANS-METCALF et al., 1998; VISSER et al., 2015). Existe um aumento de prevalência de 1,4% ao ano para câncer de endométrio após os 50 anos (SETIAWAN et al., 2013).

Ainda em relação ao fator de risco idade, sabe-se que o tipo 1 tem diagnóstico geralmente mais precoce e o tipo 2 mais tardio conforme a gráfico 2 a seguir:

GRÁFICO 1 – CARCINOMA DE ENDOMÉTRIO TIPO 1 E TIPO 2 COM RELAÇÃO A IDADES



FONTE: (DUONG et al, 2011; ALI, 2013)

A obesidade é considerada fator de risco bem estabelecido para carcinoma de endométrio, tanto para o tipo 1, quanto para o tipo 2. Esta correlação é proporcional ao índice de massa corporal (IMC). Segundo estudo epidemiológico publicado no ano de 2013 (SETIAWAN et al., 2013), a razão de chances(odds ratio) para carcinoma endometrial tipo 1 é a seguinte:

TABELA 3 – RELAÇÃO ENTRE IMC E PROBABILIDADE DE CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

TIPO	IMC	CHANCES DE CARCINOMA DE ENDOMÉTRIO (ODDS RATIO)
TIPO 1	sobrepeso	1,5
	obesidade grau 1	2,5
	obesidade grau 2	4,5
	obesidade grau 3	7,5
TIPO 2	sobrepeso	1,2
	obesidade grau 1	1,7
	obesidade grau 2	2,2
	obesidade grau 3	3,1

FONTE: (SETIAWAN et al., 2013),

No período de 1999 até 2006, nos Estados Unidos, foram realizados 145.922 (90,3%) diagnósticos de câncer endometrial tipo 1 e 15.591 (9,7%) diagnósticos de câncer endometrial tipo 2. Neste período, observou-se uma tendência de aumento cada vez maior do tipo 1, praticamente dobrando em quantidade de 1999 até 2006, enquanto o câncer de endométrio tipo 2 se manteve estável em quantidades de diagnósticos anuais. Em 1999 houve 12.536 casos de câncer tipo 1 e em 2006, 22.888 casos. Já para o tipo 2, em 1999 houve 1.751 casos e em 2006, 2.169. Este fato se correlaciona com o aumento da obesidade observada naquele país (DUONG et al., 2011). Corroborando com o estudo de Setiawan et al de 2013.

O carcinoma de endométrio tem sua idade média mais comum de diagnóstico entre os 60 e os 70 anos. Vinte por cento ocorre entre os 40 e 50 anos (IRAM et al., 2010). Apesar de, em geral, ser doença de pós-menopausa, 14% são diagnosticados antes da menopausa e destes, 5% antes dos 40 anos (EVANS-METCALF et al., 1998; DUSKA et al., 2001).

O carcinoma de endométrio é o tumor ginecológico de maior incidência em países desenvolvidos após o tumor de mama. Em países em desenvolvimento este só fica atrás dos tumores de colo de útero e mamas. É o sexto câncer mais frequente em mulheres no mundo, com 319600 novos casos/ano. Responsável por 76000 mortes/ano no mundo, sendo a décima quarta causa mundial de mortalidade por câncer. Percebe-se assim que a importância do câncer de endométrio está mais relacionada com a quantidade de novos casos do que com a mortalidade. A maior incidência está na América do Norte e norte e oeste da Europa. As menores incidências situam-se nos continentes asiáticos, africanos e sul-americanos. (FERLAY et al., 2015; TORRE et al., 2015)

O tipo 1 está relacionado a obesidade, diabetes, sinais de hiperestrogenismo (sangramentos uterinos anovulatórios, infertilidade, menopausa tardia, hiperplasia de endométrio prévia) e possui grau de diferenciação tumoral bem diferenciado (G1) ou moderadamente diferenciado (G2). Geralmente apresenta apenas invasão superficial de miométrio, sensibilidade para progesterona e prognóstico favorável com 85,6% de sobrevida em 5 anos (BOKHMAN, 1983).

O tipo 2 não tem correlação com as características clínicas (obesidade, diabetes, hiperestrogenismo) apresentadas para o tipo 1, não tem correlação com padrões prévios de ciclos anovulatórios, não tem boa resposta à progesterona, são

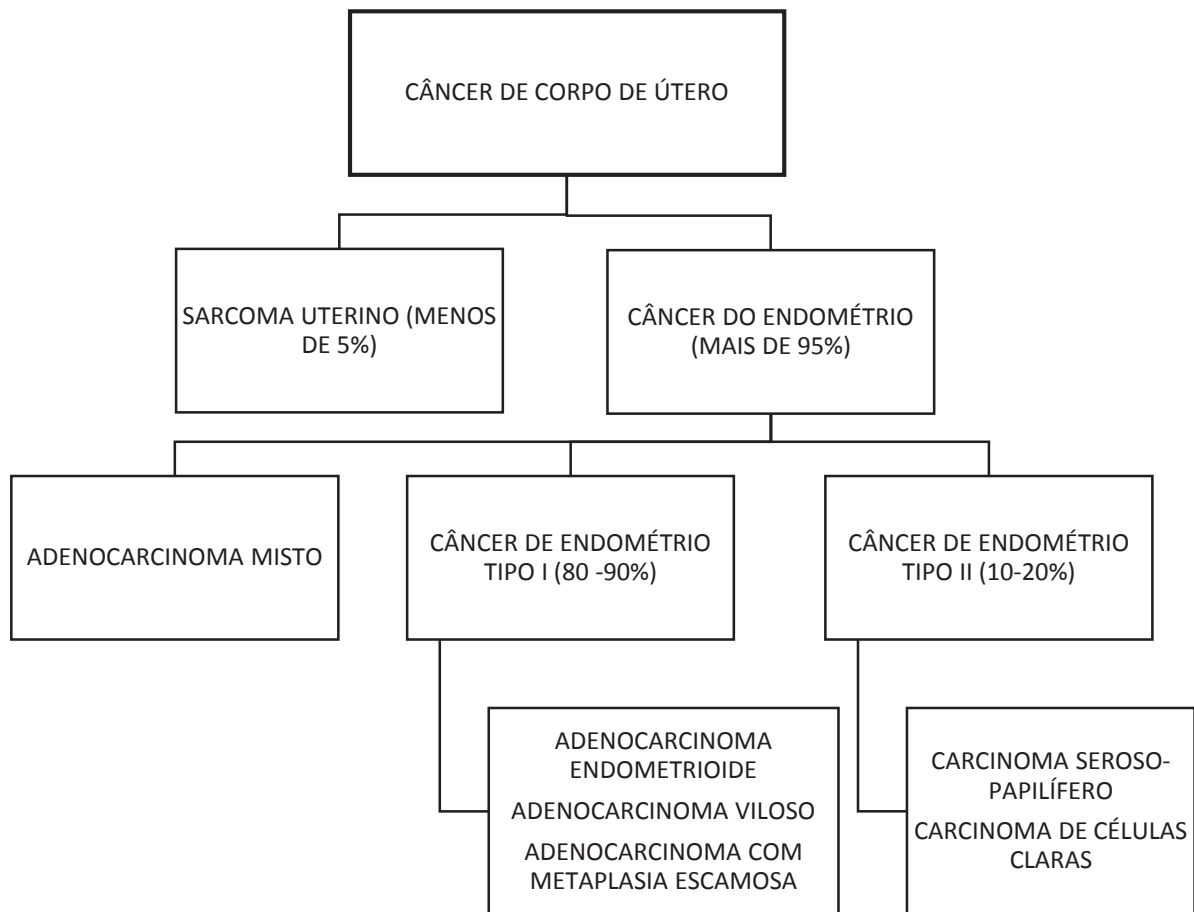
tumores em geral indiferenciados(G3) e com invasão miometrial profunda e prognóstico bastante reservado de 58% de sobrevida em 5 anos (BOKHMAN, 1983).

TABELA 4 – CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE CARCINOMA DE ENDOMÉTRIO (TIPO 1 E TIPO 2)

Tipo 1:	<ul style="list-style-type: none"> • mais comum (mais de 80% das vezes); • padrão histológico endometriode; • relacionado a exposição crônica de estrogênios, obesidade, diabetes; • baixo grau de malignidade; • receptores hormonais positivos; • padrão histológico endometriode; • genoma diploide; • ausência de mutação TP53; • bom prognóstico (sobrevida de 85% em 5 anos).
Tipo 2:	<ul style="list-style-type: none"> • menos comum (20% das vezes); • padrão histológico não endometriode (seroso, células claras e outros); • não relacionado a exposição crônica de estrogênios, obesidade, diabetes; • alto grau de malignidade; • receptores hormonais negativos; • genoma aneuploide; • presença de mutação TP53; • mau prognóstico (sobrevida de 55% em 5 anos).

FONTE: BOKHMAN, 1983 E MORICE, 2016

GRÁFICO 2 – TIPOS DE CÂNCER DE CORPO DE ÚTERO



FONTE: retirado de ALI, 2013

O carcinoma de endométrio por ser sintomático já em estágio precoce da doença, com sangramento pós-menopausa, ou menos frequente o piometra e aumento de secreção vaginal, leva a paciente a buscar auxílio médico precocemente, sendo este um dos motivos do seu bom prognóstico. Em 75% das vezes, no momento do diagnóstico, a doença está ainda confinada ao útero.

A avaliação inicial de sangramento pós-menopausa sempre passa por USTV que definirá se há ou não necessidade de biópsia dependendo da espessura deste endométrio. Havendo necessidade de biópsia, esta pode facilmente ser realizada ambulatorialmente através de cânula de aspiração de Pipelle. Caso o material histológico fornecido pela Pipelle seja câncer este já é suficiente para planejamento e conduta. Não sendo possível o uso de Pipelle, por estenose de colo de útero, ou

quando o material de biópsia for insuficiente, pode ser necessário dilatação do colo e curetagem sob anestesia. O método padrão-ouro continua sendo a histeroscopia, que fornece visão direta, superando a acurácia da curetagem às cegas (ANGIONI et al., 2008; MORICE et al., 2016).

O American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG; 2009, 2015) recomenda que todo sangramento pós-menopausa requer avaliação para excluir malignidade. A partir desta premissa, recomenda que a avaliação inicial pode ser realizada por uma biópsia ambulatorial ou por USTV. No caso de biópsia ambulatorial, o mais usado é a biópsia com cânula de Pipelle. Caso a USTV mostre espessura endometrial igual ou menor que 4mm, uma biópsia não seria necessária. Se a espessura endometrial for igual ou maior que 5mm uma biópsia será necessária. Esta recomendação de não biopsiar endométrios iguais ou menores que 4mm se baseia nos valores preditivos negativos próximos de 100% dos estudos previamente realizados (FERRAZZI et al., 1996; GULL et al., 2003). De acordo com o ACOG (2009; 2015) não é fundamental a realização de USTV, pois é possível a avaliação inicial ser feita apenas com uma biópsia ambulatorial. Se houver sangramento persistente mesmo com endométrio igual ou menor que 4mm, ou a biópsia ambulatorial com Pipelle for inconclusiva, continua-se a investigação com outras ferramentas até que seja descartado malignidade. Segundo o ACOG (2009; 2015) também não existe significado estabelecido para endométrio maior que 4mm em pacientes pós-menopausa assintomáticas, sem sangramento, e o mesmo refere que não há necessidade de mais investigações nos casos deste achado incidental.

Diferentemente dos cânceres de colo de útero e mama onde é possível um rastreamento para diagnóstico precoce em pacientes assintomáticos, não há recomendação da literatura para rastreamento de câncer de endométrio em pacientes assintomático (SMITH, R. A. et al. 2016). A solicitação de USTV para avaliação endometrial na maioria das vezes obedecerá a necessidade clínica em situações de sangramentos uterinos anormais ou alterações em citopatológicos de colo de útero. Em ambas as situações a idade mais frequente de achados anormais será acima dos 35 anos (BARCELOS et al., 2013; BRASIL, 2016).

2.7 CURETAGEM UTERINA DE PROVA (CUP)

A CUP existe desde 1843. Há mais de 150 anos a curetagem uterina semiótica ou de prova(CUP) vem sendo usada na ginecologia como método diagnóstico para doenças endometriais. Artigos do início do século 20 já relatavam em detalhes técnica idêntica à que usamos atualmente quando fazemos CUP, ou seja, anestesia, histerometria, dilatação de colo de útero com velas de Hegar e curetagem propriamente dita (GROVES, 1903).

A técnica básica praticamente não mudou e seus riscos também não. Temos os riscos anestésicos, perfuração uterina, infecção, entre outros. O risco de perfuração se situa ao redor 6 a 13 por 1000 e de infecção de 3 a 5 por 1000 (BETTOCCHI et al., 2001).

Desde 1958 no clássico artigo de Word et al (1958), já se sabia das limitações e deficiências da curetagem, como a falha ao deixar de diagnosticar principalmente os pólipos. Além dos relatos de perfuração, sinéquias, falsos trajeto, entre outros.

Durante muitos anos a CUP foi considerada o exame padrão-ouro de avaliação endometrial. Mesmo atualmente muitos artigos a utilizam como padrão-ouro de avaliação endometrial (SANAM; MAJID, 2015; REZK et al., 2016).

Estudo com 397 pacientes que foram submetidas a curetagem uterina e na sequência, até 2 meses, submetidas a histerectomia, constatou que 248 destas, ou seja, em 62,5% dos casos a curetagem falhou ao não detectar lesões intra-uterinas. Deixando de diagnosticar um caso de câncer, uma hiperplasia com atipia e 49 pólipos endometriais. Ao final este estudo mostrou sensibilidade de 46%, especificidade de 100% para doenças endometriais, com valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 7,1% (BETTOCCHI et al., 2001).

Estudo prospectivo com trezentas e dezenove mulheres com sangramento pós-menopausa submetidas a CUP e na sequência (com pelo menos uma semana de intervalo) submetidas a Histeroscopia diagnóstica mostraram que a sensibilidade para detecção de pólipos foi de 11% e a acurácia foi de 59%, enquanto que a histeroscopia mostrou sensibilidade de 89% e acurácia de 91%. Fica evidente a baixíssima sensibilidade e acurácia da CUP para lesões focais benignas endometriais e a superioridade da visualização direta da cavidade endometrial pela histeroscopia. Estes dados confirmam ser a histeroscopia o exame padrão-ouro de avaliação endometrial (ANGIONI et al., 2008). Outro estudo prospectivo comparando CUP com

Histeroscopia em 112 mulheres com sangramento pós-menopausa mostrou que os pólipos foram diagnosticados em apenas 7,7% dos casos em que a paciente era portadora desta. Além de não ter diagnosticados os casos de hiperplasias simples e complexas, mostrando percentual de falsos-negativos. Reforçando a histeroscopia como exame padrão-ouro (LEE et al., 2011).

Antes do advento da USTV praticamente todas as mulheres com sangramento pós-menopausa eram submetidas a CUP. Obedecia-se a premissa de que “todo sangramento pós-menopausa é câncer até prova em contrário”. Lembrando que a prevalência de carcinoma de endométrio em pacientes com sangramento pós-menopausa é de aproximadamente 10%, podemos dizer que 90% dessas pacientes com sangramento pós-menopausa eram submetidas a CUP e tinham laudo negativo para câncer (GOLDSTEIN, 2009).

Quando se biopsia grande número de mulheres com sangramento pós-menopausa, percebe-se que ao redor de 47% de todos estes sangramentos são por atrofia endometrial e ao redor de 40% são por pólipos e hiperplasias endometriais, sendo o restante, ou seja, 13% por carcinomas endometriais (SMITH-BINDMAN et al., 1998).

Nas estenoses de colo de útero, não é possível biópsia endometrial com Pipelle nem com Histeroscopia, tornando-se necessária a dilatação prévia de colo de útero e CUP. Então mesmo com toda a evolução de métodos diagnósticos endometriais a CUP ainda se mostra útil em situações específicas como nas estenoses de colo de útero (MORICE et al., 2016).

Segundo Stock e Kanbour (apud RODRIGUEZ et al., 1993) em mais da metade das vezes as CUPs curetam menos de 60% da cavidade endometrial.

Basicamente todos os métodos de biópsia endometrial ambulatorial propostos têm como objetivo evitar a CUP e as complicações desta, como perfuração uterina, sangramento pós procedimento, dor, sinéquias, riscos anestésicos. Além de evitar também o internamento.

A CUP, de longa data, tem sido considerada padrão-ouro para biópsia endometrial, mas muitas vezes tem sido suplantada por técnicas mais simples e procedimentos ambulatoriais como o Vabra aspirador e a cânula de Pipelle (RODRIGUEZ et al., 1993).

2.8 ULTRASONOGRAFIA TRANSVAGINAL (USTV)

“A ultrassonografia pélvica transvaginal é, sem dúvida, o melhor método propedêutico para avaliação da pelve feminina” (LOPES, p.59 2011). Não é invasiva, não emite radiação, tem baixo custo e tem boa aceitação pelas pacientes.

Atualmente utiliza-se como método de imagem para avaliação inicial dos SUA o USTV e na sequência, avalia-se a necessidade de outros métodos semiológicos (BRADLEY; GUEYE, 2016; MUNRO, 2017).

A USTV orienta quais pacientes necessitarão de avaliação histológica quando temos SUA. Após a visualização inicial de alteração endometrial é que as pacientes são encaminhadas para biópsia conforme a necessidade. O USTV permite a avaliação de todas as causas estruturais dos SUA ligadas ao PALM (pólipos, adenomioses, leiomiomas e malignidades e hiperplasias) (MUNRO, 2017).

No sangramento pós-menopausa o USTV além de avaliar o endométrio para possíveis doenças, orienta quais pacientes não necessitarão de biópsia, ou seja, aquelas com endométrio menor que 5mm (SMITH-BINDMAN et al., 1998). Última meta-análise sobre este tema refere que seria melhor se considerássemos endométrio menor que 4mm como ponto de corte para não biópsia (TIMMERMANS et al., 2010).

O ACOG recomenda desde 2009 que pacientes pós-menopausa com sangramento podem ter como abordagem inicial já no primeiro encontro com seu médico a avaliação por biópsia endometrial ambulatorial ou USTV. Não necessitando ser usados os dois métodos inicialmente. Se a USTV for usada nesta primeira avaliação e a espessura endometrial for menor ou igual a 4mm nenhuma biópsia será necessária, exceto se o sangramento for persistente. Se a espessura do endométrio for de 5mm ou mais então é necessário biópsia de endométrio (ACOG, 2009).

Em relação à conduta da ACOG citada no último parágrafo, podemos relatar que a segurança de recomendar que endométrios menores que 5mm não necessitam ser biopsiados, advém do fato que quando se tenta biópsia com Pipelle destes endométrios, a probabilidade de se conseguir tecido endometrial é de 27%, ou seja, 73% de taxa de insucesso para obtenção de tecido endometrial satisfatório para avaliação (ELSANDABESEE; GREENWOOD, 2005).

Vale lembrar também que quando temos uma paciente com sangramento pós-menopausa e a mesma apresenta endométrio menor que 5mm visualizado na USTV,

o valor preditivo negativo para câncer endometrial deste exame de imagem está muito próximo de 100% (FERRAZZI et al., 1996; GULL et al., 2003).

A probabilidade de uma mulher com sangramento pós-menopausa associado a um USTV com espessura endometrial menor ou igual a 4mm apresentar câncer de endométrio é de 1 caso para cada 917 pacientes pós-menopausa com sangramento (GOLDSTEIN, 2009).

Gull et al (2003) mostraram que pacientes com sangramento pós-menopausa somado a USTV mostrando endométrio menor que 5mm não tiveram câncer de endométrio, mesmo após 10 anos da avaliação inicial.

Antes da introdução da USTV para avaliação endometrial nas pacientes com sangramento pós-menopausa, praticamente todas eram submetidas à CUP, sempre com a premissa de que “sangramento pós-menopausa é câncer até prova em contrário” (GOLDSTEIN, 2009).

Smith-Bindman et al (1998) recomenda que se uma paciente pós-menopausa for submetida a USTV e o mesmo demonstrar endométrio menor que 5mm, esta paciente não necessita de biópsia endometrial. Esta meta-análise reuniu 35 artigos e teve “n” final de 5892 mulheres com sangramento pós-menopausa. Todas realizaram USTV e avaliação histológica endometrial (biópsia ambulatorial, CUP ou histerectomia). Encontrou-se 47% de atrofia, 40% de hiperplasias e pólipos, e 13% de câncer. A média das espessuras endometriais e doenças encontradas foi:

- Câncer: 20mm (+-6mm);
- Hiperplasias: 14mm (+-4mm);
- Pólipos: 10mm (+-3mm);
- Atrofia: 4mm (+-1mm).

A USTV não é capaz de mostrar se o espessamento visualizado é hiperplasia, lesão benigna, endométrio proliferativo ou câncer. Mas é capaz de dizer que se o endométrio visualizado for fino, menor que 5mm, a probabilidade de ausência de lesão é próximo de 100%. Apenas com o dado sangramento pós-menopausa temos que a probabilidade desta paciente ter câncer é de, em média, 10%. Somando ao dado sangramento pós-menopausa, uma USTV que mostre endométrio menor que 5mm, teremos probabilidade de câncer menor que 1%. Resumindo, se uma mulher com

sangramento pós-menopausa apresenta em USTV endométrio menor que 5mm, esta não necessitará de biópsia (SMITH-BINDMAN et al., 1998).

Além dos diagnósticos de doenças endometriais o USTV é ferramenta muito útil no seguimento e controle de pacientes cujos laudos histopatológicos foram negativos ou inconclusivos em biópsias endometriais (FARRELL et al., 1999).

2.9 SONOHISTEROGRAFIA

Sonohisterografia basicamente é a mesma USTV auxiliada pela infusão no interior da cavidade uterina de solução salina através de catetér próprio. A solução salina distende discretamente a cavidade e melhora os contornos endometriais, permitindo a visualização mais detalhada das lesões endometriais, principalmente as lesões focais como pólipos e leiomiomas submucosos. Pode auxiliar também na visualização de sinéquias e malformações uterinas. O melhor período para realização do exame nas pacientes que menstruam é na fase folicular, antes do 10º dia do ciclo, quando o endométrio ainda está fino o suficiente para permitir a visualização até de pequenos pólipos. A sonohisterografia tem eficácia e sensibilidade comparável à histeroscopia quanto a pólipos, leiomiomas submucosos, sinéquias e malformações uterinas. Análise de custo versus benefício mostrou que a sonohisterografia é superior a histeroscopia nas lesões benignas. Infelizmente não fornece histopatológico, o que não ajuda no diagnóstico das lesões pré-malignas e malignas (DE KROON et al., 2003).

Não é possível o “ver e tratar” de um pólio, como pode ser realizado na histeroscopia diagnóstica atual, portanto após o diagnóstico de uma lesão, haverá a necessidade de um segundo procedimento para tratamento, em geral a histeroscopia (DE KROON et al., 2003; SESHADRI et al., 2015).

É exame recomendado pelo American College of Radiology (ACR), pelo ACOG e pela FIGO como ferramenta útil na avaliação endometrial, com as limitações acima descritas (DE KROON et al., 2003; ACOG, 2009; MUNRO, 2017).

2.10 PIPELLE

Apresentada pela primeira vez em 1984 através de artigo publicado no American Journal of Obstetric and Gynecology pelo Dr E. Cornier (daí o nome Pipelle de Cornier). Até hoje continua com as mesmas características e dimensões já

descritas no artigo original. Neste artigo o Dr Cornier relata biopsia de 250 pacientes, onde na maioria, 180 casos, foi realizada para dateamento de endométrio por infertilidade. Também foi realizado diagnostico de uma endometrite em paciente com dispositivo intrauterino, uma hiperplasia de endométrio e 4 pacientes com carcinoma de endométrio. O método foi considerado aceitável pelas pacientes e forneceu amostras endometriais de qualidade para o patologista. Não houve nenhuma infecção ou perfuração uterina e em cinco pacientes não foi possível a realização da Pipelle por estenose de colo de útero. Desde o início já se sabia que a estenose de colo uterino seria talvez o único e maior impeditivo da realização de Pipelle. Como efeito indesejado houve apenas sangramento discreto de 75 das 250 pacientes biopsiadas. Já na década de oitenta, no referido artigo, a Pipelle foi apresentada como um dispositivo de biópsia de endométrio ambulatorial de fácil execução. Outras vantagens também percebidas foram o fato de ser descartável, sem necessidade de internação para o procedimento, sem necessidade de anestesia ou de dilatação do colo de útero (CORNIER, 1984).

A Pipelle é confeccionada com polipropileno e possui característica flexível. Tem as seguintes dimensões: 26,5 cm de comprimento e 3,1mm de espessura externa. Apresenta numeração externa para ser usada após a histerometria. Possui pistão interno que após tracionado promove vácuo no interior da cânula e permite aspiração de endométrio por orifício situado na extremidade distal da cânula. Com a paciente em posição ginecológica e espéculo posicionado o tempo de realização da biópsia com Pipelle propriamente dita é de em média 30 segundos.

Pipelle é amplamente usada no Reino Unido na avaliação de sangramento pós-menopausa (ELSANDABESEE; GREENWOOD, 2005). Também é amplamente usada nos Estado Unidos. Estudo na Califórnia em que 211 pacientes foram biopsiadas ambulatorialmente mostrou que 67,3% destas foram realizadas com Pipelle e o Vabra aspirador ficou em segundo lugar com 25,1% (MATSUO et al., 2015).

Pipelle é fortemente recomendada pela ACOG nos Estados Unidos como primeira abordagem para paciente com sangramento pós-menopausa (ACOG, 2009;2015).

Stovall et al (1991), em trabalho clássico, foi quem pioneiramente na literatura avaliou sensibilidade da Pipelle para câncer de endométrio. Foi demonstrado que as biópsias endometriais com Pipelle possuem alta sensibilidade para o diagnóstico de câncer de endométrio. Biópsia com Pipelle em 40 pacientes sabidamente com câncer

endometrial e na sequência foram submetidas a histerectomia. Os resultados mostraram 39 laudos positivos para malignidade com o uso da Pipelle e apenas um caso de câncer de endométrio não foi diagnosticado. O resultado final foi sensibilidade de 97,5% para câncer endometrial em biópsias realizadas com a Pipelle.

Guido et al (1995) fizeram trabalho muito semelhante ao de Stovall et al, onde 65 mulheres sabidamente com câncer de endométrio foram submetidas a realização de biópsia com Pipelle, imediatamente antes de serem histerectomizadas. Destes 65 procedimentos, a Pipelle diagnosticou 54 casos de câncer e deixou de diagnosticar 11 casos. O resultado final foi de 83% de sensibilidade para câncer de endométrio. Naquelas 11 pacientes onde a Pipelle não fez o diagnóstico de câncer, os laudos histológicos da biópsia com Pipelle foram: em 5 pacientes hiperplasia com atipias, em 4 pacientes hiperplasia complexa sem atipias e em 2 pacientes o material obtido foi inadequado.

Goldchmit et al (1993) realizaram trabalho prospectivo em que pacientes com SUA que iriam ser submetidas a CUP, 2 a 4 horas antes realizavam USTV e biópsia com Pipelle. Das 176 pacientes (23% em pós-menopausa e 77% em pré-menopausa) houve 90% de taxa de concordância entre os laudos de CUP e Pipelle. Os três casos de câncer de endométrio encontrados foram também diagnosticados com a Pipelle. O autor sugere que para a pré-menopausa a Pipelle tem alta acurácia. No pós-menopausa em associação com USTV poderia substituir a CUP, padrão-ouro daquela época. Em 7 casos (4%) a Pipelle não diagnosticou hiperplasia simples e complexa.

Bosch et al (1996) fizeram 89 biópsias endometriais em pacientes com sangramento pós-menopausa, estas na sequência foram submetidas a CUP, Histeroscopia ou Histerectomia. Encontraram 56% de endométrios atróficos, 38% de doenças benignas e 6% de câncer. A sensibilidade para doenças endometriais foi de 51% e especificidade de 100%. No entanto a Pipelle diagnosticou todos os 5 casos de câncer de endométrio, ou seja, sensibilidade de 100% para câncer de endométrio.

Dijkhuizen et al (2000) realizaram a primeira meta-análise sobre acurácia de métodos de biópsia endometrial ambulatorial para diagnóstico de câncer de endométrio e hiperplasia endometrial, tanto para pacientes no pré-menopausa quanto para pacientes no pós-menopausa. Encontraram, de 1966 até 1999, 39 artigos comparando diversos métodos ambulatoriais com CUP, Histeroscopia ou Histerectomia. Ao todo foram 7914 pacientes submetidas a biópsias ambulatoriais. A biópsia endometrial realizada por Pipelle foi considerada superior a todos os outros

métodos de biópsia, inclusive superior ao Vabra no diagnóstico de cânceres e hiperplasias. Sempre se mostrou melhor na detecção de câncer no pós-menopausa que no pré-menopausa com sensibilidade de 99,6% e 91%, respectivamente. Para a detecção de hiperplasias atípicas novamente a Pipelle se mostrou superior com sensibilidade de 81%. A especificidade de todos os dispositivos usados foi sempre maior que 98%. A taxa de insucesso da coleta variou de 0 a 54%, mas estes casos de insucesso de coleta não foram contabilizados na amostragem final.

Clark et al (2002) fizeram revisão sistemática da acurácia de métodos de biópsia endometrial ambulatorial apenas para pacientes no pós-menopausa com sangramento. Ao final 11 artigos cumpriram os critérios de serem prospectivos ou transversais comparativos e revelaram que a acurácia da Pipelle é sempre alta “desde que uma quantidade de tecido suficiente seja obtida”. O artigo se preocupou com as taxas de insucesso de coleta das biópsias endometriais ambulatoriais. No caso da Pipelle, em 8% das tentativas não foi possível a realização da biópsia. Além do que, após a biópsia ter sido realizada com sucesso, existe a preocupação com a qualidade do material biopsiado, pois em 13% dos materiais enviados para o patologista as amostras foram consideradas inadequados quando o instrumento de coleta foi a Pipelle. Reforçando o importante conceito onde “a acurácia é alta desde que uma quantidade de tecido suficiente tenha sido obtida”. O artigo de Clark et al mostrou as taxas das limitações do uso Pipelle que são a falha de adentrar a cavidade uterina devido a estenose de colo (8%) e a aspiração de quantidade inadequada de tecido endometrial (13%).

Como a Pipelle possui alta sensibilidade para detecção de câncer poderíamos erroneamente pensar que uma quantidade de material insuficiente é reflexo da falta de tecido biopsiável no interior da cavidade e ausência de doença. Mas qual seria o significado da falta de glândulas e estroma (material insuficiente), para uma avaliação histopatológica adequada após o uso da Pipelle em paciente com sangramento pós-menopausa?

Estudo com 141 pacientes biopsiadas com Pipelle e que tiveram material insuficiente para laudo histopatológico tiveram seguimento com USTV. Trinta e uma (22%) destas terminaram por fazer histeroscopia cirúrgica e ou histerectomia. Ao final, encontrou-se dois casos de adenocarcinoma (um deles sobre um pólipó), um caso de leiomiosarcoma e um de hiperplasia com atipia. Portanto, sempre que um laudo anatomopatológico de biópsia com Pipelle mostrar material insuficiente, não se deve

pensar em ausência de patologia ou ausência de tecido biopsiável. Deve-se no entanto continuar o seguimento com outras ferramentas disponíveis (FARRELL; JONES; OWEN; BAIRD, A., 1999).

Morice et al (2016) referem que uma vez que a quantidade de tecido foi suficiente para um diagnóstico de câncer endometrial, este laudo já será o bastante para planejamento de conduta.

A taxa de concordância entre o subtipo histológico e grau de diferenciação do tumor para histeroscopia, CUP e biópsia ambulatorial comparadas com as peças cirúrgicas (histerectomia) foi de 89% para histeroscopia, 70% para CUP e 67% para biópsias ambulatoriais. A principal limitação das biópsias ambulatoriais foi a pouca quantidade de tecido algumas vezes obtido, o que dificulta a avaliação do grau tumoral. No entanto a CUP e a Pipelle são muito semelhantes e ambas superadas pela histeroscopia (VISSER et al., 2017).

Estudo avaliou as taxas de concordância do grau tumoral e subtipo histológico para Pipelle e histeroscopia cirúrgica comparados com a peça de histerectomia. Duzentas e vinte e quatro mulheres biopsiadas e com diagnóstico de câncer de endométrio que na sequência foram submetidas a histerectomia. Sendo que em 149 destas biópsias via Pipelle, e 75 delas via histeroscopia cirúrgica com ressectoscópio. As taxas de concordância de ambos os métodos foram muito semelhantes, ao redor de 80% quando comparados com a peça cirúrgica. Em 20% dos casos tanto para Pipelle quanto para Histeroscopia cirúrgica houve subestimativa ou superestimativa do grau tumoral ou subtipo histológico. Ou seja, em 20% das vezes aparentou ser a doença menos grave ou mais grave do que a real gravidade (PHELIPPEAU et al., 2016).

Seto et al (2016) realizaram trabalho retrospectivo para avaliar o valor preditivo positivo de Pipelle em relação a pólipos. Reviram o histórico de cento e noventa e cinco pacientes que haviam sido biopsiadas com Pipelle e tiveram resultado histológico de pólipo. Na sequência, as pacientes foram submetidas a histeroscopia diagnóstica que visualizou apenas 111 pólipos, os quais foram biopsiados. Destes, apenas 90 tiveram laudo histológico de pólipos. O valor preditivo positivo geral foi de 56,3%, sendo maior no pós-menopausa, 72,7%, que no pré-menopausa, 53,7%.

Pipelle é biópsia ambulatorial praticamente isenta de complicações como por exemplo perfuração uterina, ao contrário da CUP e da histeroscopia (CORNIER, 1984; STOVALL et al., 1991).

O maior impeditivo da realização da Pipelle é a estenose de colo de útero. Quinhentas e vinte e seis biópsias com Pipelle foram realizadas, 200 em pós-menopausa e 326 no pré-menopausa. No pós-menopausa a taxa de sucesso de realização da biópsia com Pipelle foi de 87%, ou seja, em 13% destas pacientes não foi possível a passagem da Pipelle pelo colo de útero. Na pré-menopausa a taxa de sucesso foi de 84%, ou seja, em 16% destas pacientes não foi possível a passagem da Pipelle pelo colo do útero. Quando separadas em grupos de nulíparas e de multíparas, observou-se que em 22% das nulíparas não se conseguiu adentrar cavidade endometrial, fato que ocorreu em apenas 8% das multíparas. Então temos por este artigo que nuliparidade está fortemente relacionada com taxa de insucesso da biópsia endometrial por Pipelle (WILLIAMS et al., 2008).

Outro estudo em que a paciente com queixa de sangramento pós-menopausa era avaliada por USTV e biópsia com Pipelle, obteve-se sucesso de realização de biópsia em 92% das vezes e insucesso em 8%. Este estudo avaliou apenas o sucesso em realizar ou não o procedimento, não avaliou a adequabilidade das amostras biopsiadas (ELSANDABESEE; GREENWOOD, 2005).

Os dois últimos estudos citados, Williams et al (2008) e Elsandabesee e Greenwood (2005), mostram a biópsia endometrial com Pipelle sendo realizada por ginecologistas, portanto habituados ao exame ginecológico.

A facilidade de uso de Pipelle permite que a mesma possa ser usada por médico generalista em cuidados primários de saúde. Estudo realizado em pequena cidade do interior dos Estados Unidos em área rural permitiu que pacientes com SUA e sangramentos pós-menopausa pudessem ser biopsiadas ambulatorialmente por médico generalista, com 76% de taxa de sucesso, sem a necessidade de encaminhá-las para centros maiores. Houve 76% de taxa de sucesso em realizar a coleta (SEAMARK, 1998).

Estudo realizado por um período de um ano, entre 2009 e 2010, na Nova Zelândia, em que pacientes com sangramento pós-menopausa foram avaliadas por médicos de família em Unidades Básicas de Saúde (UBS) mostrou que as biópsias endometriais com Pipelle realizadas pelos mesmos tiveram taxa de insucesso de 55%. O mesmo programa em UBS continuou nos anos seguintes e em 2014 a taxa de insucesso caiu para 35%, mostrando uma curva de aprendizagem por médicos generalistas no manuseio da Pipelle. Neste estudo, as pacientes com sangramento pós-menopausa que chegavam às UBS da Nova Zelândia faziam USTV e, se o

endométrio tivesse espessura igual ou maior que 5mm, a Pipelle era realizada na própria UBS. Somente eram encaminhadas para centros terciários as pacientes com laudo histopatológico de câncer ou aquelas em que a Pipelle teve insucesso de realização. Em centro terciário era realizado histeroscopia diagnóstica para biópsia. Com este protocolo/fluxograma de atendimento e acompanhamento por 5 anos nenhum caso de câncer de endométrio deixou de ser diagnosticado e das 216 pacientes inicialmente avaliadas com USTV associada a Pipelle quando necessária, permitiu que 68% das pacientes fossem manejadas na própria UBS sem a necessidade de encaminhamento para centros terciários. Este estudo mostrou também a necessidade de capacitação dos médicos generalistas que com o passar do tempo foram tendo taxas de insucesso cada vez menores (STRAVENS et al., 2016).

Na Holanda quase todos os cânceres endometriais são diagnosticados por Pipelle. Em estudo com 432 diagnósticos histológicos de câncer de endométrio, 311 (72%) utilizaram a Pipelle em algum momento da investigação. A Histeroscopia ficou em segundo e a CUP em terceiro lugar como métodos de avaliação endometrial mais usados para diagnóstico destes canceres (VISSER et al., 2015).

O ACOG recomenda desde 2009, e reafirmou esta recomendação em 2015, que pacientes com sangramento pós-menopausa tenham como abordagem inicial já no primeiro avaliação com seu médico uma biópsia endometrial ambulatorial ou uma USTV. Não necessitando ser usados os dois métodos (ACOG, 2009;2015).

2.11 OUTROS MÉTODOS DE BIÓPSIA ENDOMETRIAL AMBULATORIAL

Apesar de a Pipelle ser o método de biópsia ambulatorial mais estudado da literatura, existem outros dispositivos ambulatoriais que seguem a mesma linha de abordagem. Os três mais citados na literatura são a Pipelle, o Vabra aspirador e o Tao Brush, nesta sequência (DU et al., 2016).

Quando digitado no PubMed a palavra Pipelle temos 247 artigos, para Vabra temos 66 artigos e Tao Brush 38 artigos (busca realizada em 27.10.2017), o que mostra a maior popularidade da Pipelle. No Brasil o dispositivo de biópsia endometrial ambulatorial mais usado é a Pipelle, segundo o Manual de Ginecologia Oncológica da FEBRASGO (FEBRASGO, 2010).

Há relatos do uso do Vabra aspirador desde 1971 na plataforma de busca PubMed. Encontramos um artigo de 1973 que relata 50 casos em que foi usado o Vabra, ocorrendo um caso de perfuração uterina. O referido artigo relata a não necessidade de internamento das pacientes e a não necessidade de dilatação do colo do útero. Relata na década de setenta que o método de curetagem por sucção existia há mais de 35 anos, mas não era largamente usado, referindo Vabra aspirador como sendo efetivo, seguro e rápido (NYE; CRAIG, 1973).

Estudo que comparou biópsia endometrial com Vabra em 13 pacientes e biópsia endometrial com Pipelle em 12 pacientes, sendo todas submetidas a histerectomia na sequência mostrou que a área biopsiada por Vabra foi de 41,6% e por Pipelle foi de 4,2%. Apesar dessa diferença em relação à área biopsiada a acurácia final de ambos foi muito semelhante, 84,6% para Vabra e 83,3% para Pipelle. Ambos os métodos tiveram relatos de material insuficiente, Vabra um caso e Pipelle dois casos. Houve um caso de perfuração com Vabra (RODRIGUEZ et al., 1993).

Apesar das semelhanças de acurácia entre Vabra e Pipelle acima descritas, lembrar que, Vabra aspirador gera mais dor e desconforto e ainda têm os riscos de perfuração. Pipelle não depende de bomba de aspiração elétrica e é produzida em material de polipropileno maleável, produz menos dor (GOLDCHMIT et al., 1993).

Comparação de Pipelle com Vabra na mesma paciente mostrou que a Pipelle é mais bem aceita por gerar menos dor. O Vabra não é portátil como a Pipelle, pois o mesmo necessita de aspirador conectado, ao contrário da Pipelle que é totalmente portátil (EDDOWES et al., 1990).

O Tao Brush foi lançado em 1993, é dispositivo de biópsia endometrial aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA). Possui 26 cm de comprimento e na sua porção distal apresenta superfície em forma de escova com 3,5 cm de comprimento. Esta escova vem recoberta com camisa e quando o dispositivo está situado no fundo da cavidade uterina esta camisa é retraída para que a escova do Tao Brush possa ser girada em movimentos circulares dentro da cavidade. Após então, a camisa é recolocada e o dispositivo é retirado da cavidade e a ponta em escova é colocada em meio líquido de conservação para o patologista. Tem a vantagem de não haver contaminação da amostra com material do trato genital inferior, uma vez que a escova distal entra e sai da cavidade uterina recoberta por camisa protetora. Possui acurácia semelhante à Pipelle quando é possível a sua realização, ou seja, quando a passagem pelo colo de útero é factível. Também semelhante à Pipelle, o Tao Brush

possui a impossibilidade de atravessar colo de útero em algumas mulheres, em nulíparas 20% das vezes e em múltiparas 8% das vezes (DU et al., 2016).

2.12 HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA AMBULATORIAL

A primeira histeroscopia que se tem relato foi realizada por Pantaleoni em 1865. O mesmo utilizou um cistoscópio que havia sido inventado 4 anos antes por Desormaux em Paris, onde a fonte de luz era chama de álcool. Pantaleoni em 1869 conseguiu isolar uma lesão polipoide em uma Sra. Com 60 anos com sangramento pós-menopausa, na sequência cauterizou a lesão com nitrato de prata. Pantaleoni dilatou o colo do útero 24 horas antes com laminárias. Em 1879, com a invenção da lâmpada elétrica por Thomas Edison, houve melhorias na iluminação que foram incorporadas aos histeroscópios no ano de 1898. Em 1914 Heineberg experimenta a distensão da cavidade uterina com água, para melhorar a visualização da cavidade e resfriar o calor gerado pela fonte de luz. Em 1925 Rubin introduziu o gás carbônico (CO₂) como meio de distensão, mas muitas pacientes tiveram como complicação o pneumoperitônio e a técnica ficou abandonada. Em 1934 Shroeder desenvolveu endoscópio de 10mm com sistema óptico com possibilidade de visão tridimensional. Em 1952 Forestier, Glandu e Vulmiere utilizaram pela primeira vez luz fria. Em 1957 Palmer reduziu o diâmetro dos histeroscópios que passaram a ter 5mm. Em 1960 Hopkins rearranjou as lentes de vidro de forma que mínimas colunas de ar ficassem entre barras mais longas de vidro. Em 1970 Lindeman e Porto reintroduziram o CO₂ como meio de distensão. Em 1979 Jacques Hamou inventou a moderna histeroscopia panorâmica, com histeroscópios mais finos, não sendo mais necessário a dilatação do colo de útero, nem analgesia. Jacques Hamou é o pai da moderna histeroscopia (MENCAGLIA; NETO, 2002)

Atualmente a histeroscopia é dividida em diagnóstica e cirúrgica. A histeroscopia diagnóstica não necessita espéculo, nem pinçamento ou dilatação do colo de útero. A histeroscopia cirúrgica necessita de anestesia, dilatação do colo de útero até vela de Hegar nº 9 para introdução dos instrumentais. A histeroscopia cirúrgica permite a ressecção de endométrio em grande quantidade em procedimentos de ablação endometrial e miomectomia de miomas submucosos, além de polipectomias entre outros. Usa ressectoscópio com corrente mono ou bipolar e trabalha com energia elétrica. Nesta dissertação nos interessa apenas a histeroscopia

diagnóstica. Atualmente usa-se luz de led, e a distensão da cavidade uterina em geral é feita com soro fisiológico 0,9% nas histeroscopias diagnósticas.

O colo do útero apresenta terminações nervosas simpáticas e parassimpáticas, o que o torna local de dor ao ser pinçado, tracionado ou distendido. A moderna histeroscopia diagnóstica não usa mais espéculo, nem realiza pinçamento do colo de útero com pinça Pozzi. A técnica de introdução do histeroscópio se faz atualmente com a paciente em posição ginecológica, sem anestesia ou sedação, quando então oblitera-se a entrada da vagina com a mão esquerda, o histeroscópio irriga a cavidade vaginal com soro fisiológico, visualiza-se o colo do útero e adentra o mesmo sob visão direta. Ao se visualizar o orifício cervical interno gira-se o histeroscópio em 90° e adentra a cavidade uterina. O orifício cervical interno possui formato oval deitado e os histeroscópios também têm este formato, por isso a necessidade de rotação em 90°, para que as superfícies ovaladas se encaixem, e o histeroscópio adentre a cavidade uterina. Depois de estar dentro da cavidade, além da visualização de óstios tubéreos e paredes uterinas, pode-se introduzir micropinças de biópsia ou mesmo microtesouras. A histeroscopia diagnóstica não se limita a apenas observar lesões, mas já no mesmo ato pode realizar procedimento como seccionar sinéquias, exérese de pequenos pólipos, biopsiar endométrio, retirar corpos estranhos entre outros. Este é o “ver e tratar” da histeroscopia diagnóstica. Vale lembrar que o endométrio é desprovido de terminações nervosas e pode ser manipulado sem causar dor, mas o miométrio possui terminações nervosas e a manipulação interna da cavidade sempre tenta evitar o aprofundamento de qualquer pinça. Esta técnica descrita sem o uso de espéculo, sem pinçamento do colo de útero é conhecida com vaginoscopia ou histeroscopia “no touch” (BETTOCCHI et al., 2003).

Dentre as patologias endometriais em que a histeroscopia se mostra claramente com padrão-ouro de diagnóstico, e muitas vezes possibilita toda a comodidade do “ver e tratar”, temos os pólipos endometriais (CLARK; STEVENSON, 2017).

Em março de 2011 o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) lançou uma diretriz em que recomenda uma série de orientações em relação à histeroscopia ambulatorial, listaremos algumas destas a seguir:

- Todas as unidades de referência no atendimento ginecológico deveriam ter histeroscopia ambulatorial para atender pacientes com SUA;

- Histeroscopia ambulatorial deveria ser realizada em sala fora de Centro Cirúrgico, esta sala deveria ter tamanho adequado e todos os materiais para execução do procedimento, além de banheiro privativo;
- O profissional de saúde deve ter habilidade com o uso dos equipamentos;
- Deve haver uma enfermeira que acompanhe o exame independente do sexo do histeroscopista;
- Deve haver termo de consentimento para a realização do exame;
- Se usar analgesia antes do procedimento esta será feita com anti-inflamatórios uma hora antes do procedimento e não com opiáceos;
- Não há indicação para preparo do colo de útero;
- Preferir a distensão de cavidade com soro fisiológico 0,9% e não CO₂, pois o soro fisiológico faz menos reflexo vasovagal;
- Se necessário, pinçar o colo de útero e considerar fazer anestesia local se necessário;
- É desnecessária a dilatação do colo de útero;
- A vaginoscopia deveria ser técnica padrão, pois reduz dor.

Padrão-ouro de avaliação de cavidade uterina endometrial, pois apresenta a vantagem de visualização direta da cavidade. Ocasionalmente pode haver estenose de colo de útero que não permita a passagem do histeroscópio, havendo então a necessidade de CUP (ANGIONI et al., 2008; MORICE et al., 2016).

O tipo de biópsia, via histeroscópica ou via CUP, e seus achados histológicos, quando comparados com a peça cirúrgica resultante da histerectomia, mostra que a taxa de concordância do subtipo histológico e grau de diferenciação para a CUP é de 70% e para a histeroscopia diagnóstica é de 89%. Este fato revela que não é somente a quantidade de material biopsiado que é importante, mas a qualidade da biópsia também, pois com a histeroscopia, biopsia-se menor quantidade de tecido, mas com qualidade superior (VISSER et al., 2017).

Atualmente a curetagem uterina foi completamente substituída pela histeroscopia como padrão-ouro (HANEDEM et al 2016).

3 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo transversal para avaliar diferentes métodos diagnósticos, aplicados em um mesmo indivíduo, analisando a sensibilidade e especificidade da Pipelle tendo como padrão-ouro a Histeroscopia diagnóstica.

O estudo seguiu recomendações da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde – CNS do Ministério da Saúde – MS, que trata das diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa com seres humanos.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas de Curitiba-PR.

O universo da pesquisa foi mulheres, com mais de 35 anos e menos de 80 anos, com indicação de biópsia endometrial e que acessaram os serviços públicos e privados especializados durante os anos de 2016 e 2017 no município de São José dos Pinhais-PR.

As pacientes tiveram indicação de avaliação endometrial por sangramentos uterinos anormais, ACG não podendo ser afastada lesão de alto grau com mais do que 35 anos, sangramentos uterinos com espessamentos endometriais a esclarecer, sangramentos uterinos pós-menopausa e pacientes pré-operatórias imediatas à cirurgia de histerectomia por sangramentos uterinos anormais.

Ambos os métodos (Pipelle e Histeroscopia diagnóstica) são de realização ambulatorial, mas por questões éticas e de desconforto para a paciente realizamos todos os procedimentos em ambiente de centro cirúrgico hospitalar e sob anestesia. Pensamos que submeter a mesma paciente a duas biópsias endometriais e sequenciais não estaria dentro de padrões de respeito, uma vez que demandaria mais tempo, desconforto e dor.

Padronizamos os laudos de USTV usando o mesmo aparelho de ultrassonografia e os laudos sendo realizados pela mesma ultrassonografista.

O aparelho usado para o USTV foi da marca Toshiba, modelo Aplio 300 (TUS-A300).

3.1 ESPECIFICAÇÕES DA PIPELLE

A Cânula de Pipelle usada é de fabricação da empresa Coopersurgical com marca registrada Pipelle®. Possui as seguintes características:

- Uso único, descartável;
- Estéril;
- Produzida em polipropileno flexível.

Dimensões:

- Comprimento total=26,5cm;
- Comprimento efetivo=23,5cm;
- Diâmetro externo=3,1mm;
- Diâmetro interno=2,6mm;
- Pistão interno que preenche o lúmen da bainha e faz o vácuo ao ser tracionado;
- Bainha externa graduada com números de 4 a 10cm (4, 7, 8 e 10cm);
- A 4mm da ponta da Pipelle orifício de 1,93mm de diâmetro;

FIGURA 2 – PIPELLE



FONTE: Retirado de *pipelle, instructions for use*

- orifício de 1,93mm de diâmetro, por onde entra o aspirado de endométrio
- ponta do pistão
- marca de orientação para saber o lado de abertura do orifício de aspiração(A)
- chanfradura que impede a saída do pistão do interior da bainha
- liga B ao F para poder movimentar o pistão(B)
- cabo do pistão interno, que ao ser tracionado promove o vácuo no interior da cânula

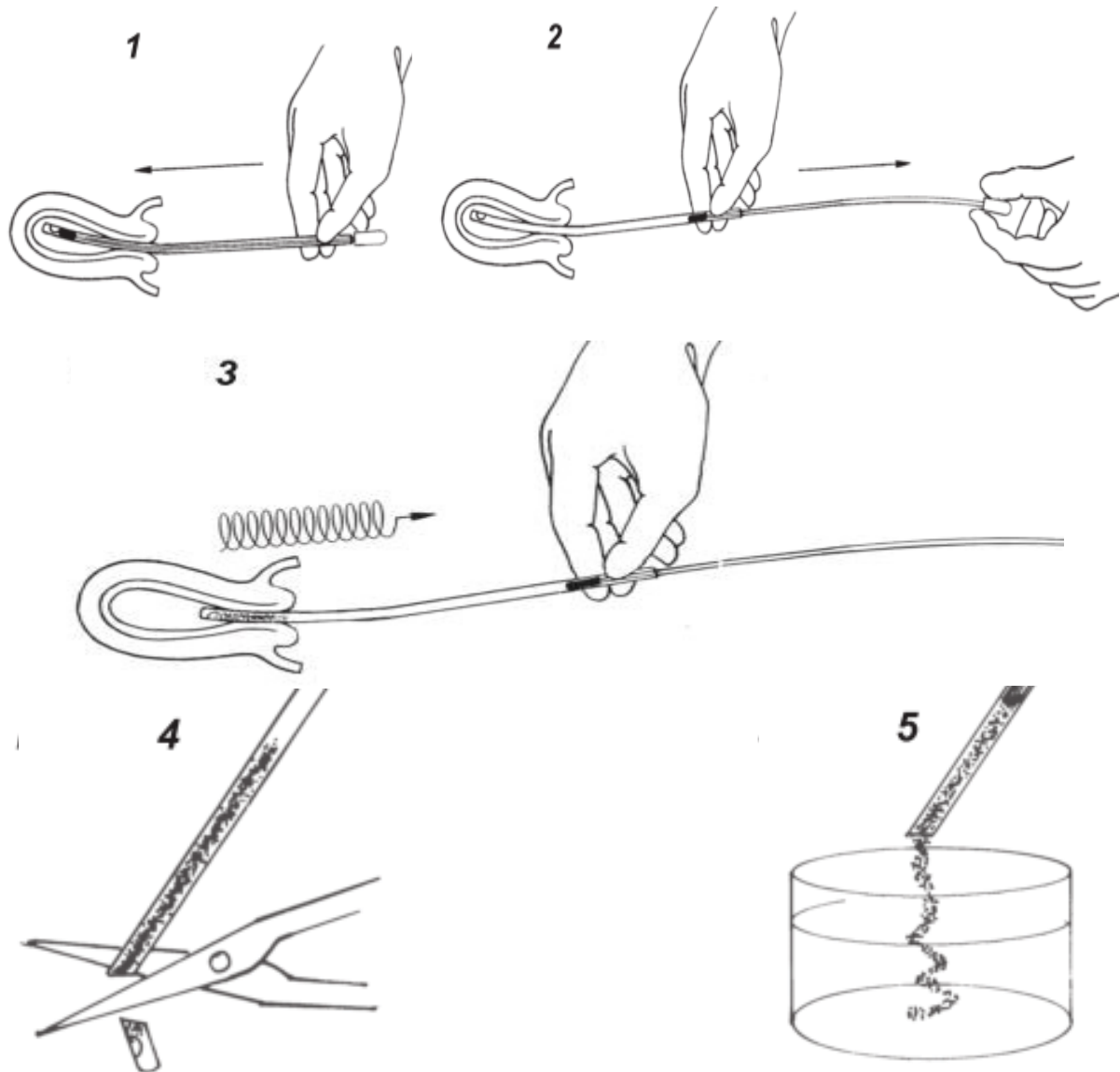
3.2 EXECUÇÃO DO PROCEDIMENTO PIPELLE:

- Colocação de espéculo e antissepsia;
- Histerometria;

- c) Introdução de cânula de Pipelle até a distância previamente mensurada pela histerometria;
- d) A ponta da Pipelle estará neste momento no fundo da cavidade uterina. Tracionando-se o cabo(F) o pistão (B) é retraído para proximal. Neste instante se faz vácuo no interior da Pipelle. Movimentos de vai-vem sem retirar a Pipelle do interior da cavidade uterina são realizados e o endométrio vai sendo aspirado pelo orifício da ponta(A). Com a orientação(C), faz-se o aspirado de todas as paredes da cavidade uterina/endometrial, ou seja, anterior, posterior, lateral direita e esquerda em movimentos de vai-vem e ao mesmo tempo circulares, girando a Pipelle em seu próprio eixo. Durante o procedimento vai se visualizando material endometrial preenchendo a cânula. Retira-se a Pipelle da cavidade uterina;
- e) Corta-se a ponta da Pipelle e o material aspirado sai diretamente para frasco com formol.

O procedimento em si dura ao redor de 30 segundos e está explicado esquematicamente nas figuras a seguir.

FIGURA 3 – INSTRUÇÕES DE USO DA PIPELLE



FONTE: Instruções de uso da Pipelle (2016)

3.3 ESPECIFICAÇÕES DO APARELHO DE HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA:

- Histeroscópio da marca Karl Storz, modelo Bettocchi;
- Óptica de 30° com diâmetro de 4mm;

3.4 EXECUÇÃO DO PROCEDIMENTO HISTEROSCOPIA DIAGNÓSTICA COM BIÓPSIA DE ENDOMÉTRIO:

- a) Introdução de histeroscópio em colo de útero com irrigação com soro fisiológico 0,9%(meio de distensão) até chegar em cavidade endometrial;
- b) Visualização/Inspeção de toda a cavidade endometrial com busca de áreas suspeitas (espessamentos endometriais, pólipos, miomas submucosos);
- c) Biópsia com microtesoura e ou pinça de Grasping;
- d) Retirada do material apreendido pela Grasping juntamente com o histeroscópio;
- e) Repetido o procedimento até todas as principais áreas suspeitas serem biopsiadas;
- f) Material de biópsia colocado em frasco com formol;

3.5 DESCRIÇÃO DA METODOLOGIA.

A sequência de procedimentos desde o recrutamento das pacientes até a realização das biópsias foi:

- a) Orientação para paciente sobre do que se trata o estudo em questão. Convidando-a a participar e oportunizando o esclarecimento de todas as dúvidas. Deixando claro para a paciente que ela é livre para se negar a participar no momento do convite ou no decorrer do estudo mesmo tendo o aceite anterior;
- b) Preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), após a paciente ter feito a leitura completa do termo e todas as dúvidas referentes a este terem sido esclarecidas, inclusive e principalmente os termos técnicos;
- c) Anamnese (idade, etnia, escolaridade, estado civil, paridade, padrão de sangramento, diabetes, hipertensão arterial) e exame físico (pressão arterial/peso/altura/IMC/exame ginecológico/citopatológico de colo de útero);
- d) Exames laboratoriais (beta-hCG, hemograma, glicemia de jejum, coagulograma, ECG);

- e) Consulta pré-anestésica;
- f) Ultrassonografia Transvaginal
- g) Biópsia com cânula de *Pipelle* e imediatamente após esta, realizado a Histeroscopia. Sempre se obedeceu esta sequência. Todas as biópsias realizadas pelo mesmo médico ginecologista. Os dois materiais coletados sendo colocados em 2 frascos separados com identificação
- h) da paciente (nome completo, nome da mãe e data de nascimento) e os dizeres “biópsia de endométrio, frasco 1” e “biópsia de endométrio frasco 2”. Em separado foi colocado número que identificou qual foi biópsia por *Pipelle* e qual foi por Histeroscopia, tais que somente o pesquisador responsável pela coleta soube identificar;
- i) Envio dos dois frascos de biópsias para estudo anatomopatológico. Todas as análises foram realizadas pelo mesmo médico patologista, que ao receber os dois frascos não soube qual foi coletado por *Pipelle* e qual foi por Histeroscopia.

3.6 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Os resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias e desvios padrões ou por medianas e amplitudes. Para variáveis categóricas foram apresentados frequências e percentuais. Para a comparação de dois grupos, em relação às variáveis quantitativas, foi usado o teste t de Student para amostras independentes ou o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Três grupos foram comparados (normais, pólipos, malignidades), usando-se o modelo de análise da variância (ANOVA) com um fator ou o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. A condição de normalidade das variáveis contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação em relação a variáveis categóricas foi usado o teste de Qui-quadrado ou o teste exato de Fisher. A qualidade da análise microscópica com coleta pela *Pipelle* foi avaliada estimando-se os índices de sensibilidade, especificidade, probabilidades de falso positivo e falso negativo, acurácia e valores preditivos positivo e negativo. Para tanto, o resultado da análise microscópica com coleta pela Histeroscopia foi considerado como padrão ouro. O nível de concordância entre os dois métodos, foi avaliado levando em conta o índice de Kappa. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram

analizados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

4 RESULTADOS

Para fins de análise, separamos as pacientes em 3 grupos conforme o resultado das biópsias endometriais:

- Normal: composto por endométrios atróficos, proliferativos ou secretores
- Pólipos
- Malignidades

Não tivemos casos de hiperplasia endometrial neste estudo.

Das 45 pacientes inicialmente recrutadas, 4 foram excluídas das análises.

Das 41 pacientes em que foi possível análise completa comparando Pipelle com Histeroscopia tivemos os seguintes resultados.

Histeroscopia diagnosticou 12 pacientes com endométrio normal, 23 pólipos e 6 malignidades.

Pipelle diagnosticou 27 pacientes com endométrio normal, 8 pólipos e 6 malignidades.

Os 6 casos de malignidades foram diagnosticados pela Pipelle e pela Histeroscopia com 100% de concordância sendo 4 Adenocarcinomas padrão endometrióide, 1 Adenocarcinoma seroso-papilífero e 1 Leiomiosarcoma degenerado.

GRÁFICO 3 – AMOSTRA E RESULTADOS A PARTIR DAS COLETAS POR PIPELLE E POR HISTEROSCOPIA

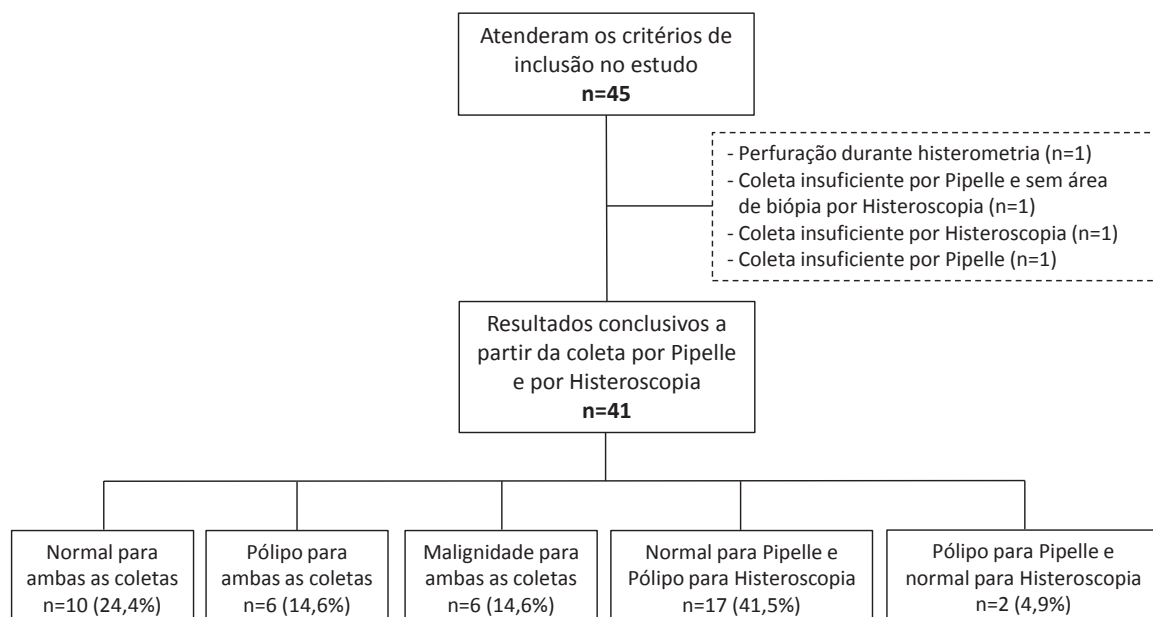


TABELA 5 – RESULTADOS HISTOLÓGICOS DE BIÓPSIA COM PIPELLE E HISTEROSCOPIA

		HISTEROSCOPIA							Total
		Pólipo	Malignidade	Proliferativo	Atrófico	Secretor	Insuficiente	Sem área de biópsia (NA)	
PIPELLE	Pólipo	6		2					8
	Malignidade		6						6
	Proliferativo	11		7					18
	Atrófico	4		1	1				6
	Secretor	2				1	1 (excluída)		4
	Insuficiente	1(excluída)						1 (excluída)	2
	Sem área de biópsia (NA)							1 excluída-perfuração	1
Total		24	6	10	1	1	1	2	45

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DAS PACIENTES QUE ATENDERAM OS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO ESTUDO (N=45)

Variável	Resultado (n=45)
Idade na coleta (anos)	52,5 ± 9,9
Estado civil Casada	34 (75,6%)
Menos de 7 anos de escolaridade	16 (35,6%)
IMC (kgm ²)	29,3 ± 6,1
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	127,3 ± 15,6
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	78,8 ± 11,2
Hipertensão	23 (51,1%)
Diabeticas	8 (17,8)
Glicemia (mg/dL)	95,6 ± 31,6
Gesta	2 (0 – 7)
Paridade	1 (0 – 4)
Cesárea	0 (0 – 3)
Aborto	0 (0 – 3)
Ciclo pós-menopausa	22 (48,9%)
Sangramento (restrito a pós-menopausa)	16 (72,7%)
Tamanho do útero (mm)	149 ± 145
Espessura de Endométrio (mm)	14,0 ± 7,6
Miomas (ecografia)	21 (46,7)

Os resultados acima descritos foram obtidos por média ± desvio padrão, mediana (mínimo – máximo) ou por frequência (percentual).

TABELA 7 – COMPARAÇÃO DOS CICLOS (PRÉ OU PÓS-MENOPAUSA) (N=41)

Variável	Ciclo		Valor de p*
	Pré menopausa (n=23)	Pós-menopausa (n=18)	
Idade na coleta (anos)	44,6 ± 4,0	60,4 ± 5,0	<0,001
Estado civil Casada	19 (82,6)	12 (66,7)	0,289
Menos de 7 anos de escolaridade	5 (21,7)	9 (50,0)	0,097
IMC (kgm ²)	27,9 ± 4,6	31,1 ± 7,8	0,134
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	124,1 ± 14,9	133,1 ± 15,6	0,070
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	77,4 ± 11,8	82,2 ± 10,7	0,183
Hipertensão	6 (26,1)	14 (77,8)	0,002
Diabetes	2 (8,7)	4 (22,2)	0,377
Glicose (mg/dL)	86,5 ± 8,3	95,8 ± 14,8	0,024
Gesta	2 (0 – 5)	2 (1 – 6)	0,297
Paridade	0 (0 – 4)	2 (1 – 4)	0,001
Cesárea	1 (0 – 3)	0 (0 – 1)	0,013
Aborto	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0,832
Tamanho do útero (mm)	168,7 ± 100,1	141,8 ± 197,0	0,010
Espessura de Endométrio (mm)	11,9 ± 5,1	18,2 ± 9,1	0,017
Miomas (ecografia)	10 (43,5)	10 (55,6)	0,536

Resultados descritos por média ± desvio padrão, mediana (mínimo-máximo) ou por frequência (percentual)

*Teste t de *Student* para amostras independentes ou teste não-paramétrico de *Mann-Whitney* (variáveis quantitativas); teste exato de *Fisher* ou teste de Qui-quadrado (variáveis categóricas); p<0,05

TABELA 8 – VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DE ACORDO COM OS RESULTADOS DA HISTEROSCOPIA (N=41)

Variável	Análise microscópica – Histeroscopia			Valor de p*
	Normal (n=12)	Pólipo (n=23)	Malignidade (n=6)	
Idade na coleta (anos)	46,5 ± 5,8	51,2 ± 8,9	63,5 ± 4,1	0,001
Estado civil Casada	10 (83,3)	17 (73,9)	4 (66,7)	0,710
Menos de 7 anos de escolaridade	5 (41,7)	6 (26,1)	3 (50,0)	0,441
IMC (kgm ²)	29,3 ± 5,3	29,3 ± 7,5	29,4 ± 4,1	0,999
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	127,5 ± 15,0	126,5 ± 15,2	135,0 ± 19,7	0,506
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	80,0 ± 11,9	77,8 ± 10,6	85,0 ± 13,8	0,397
Hipertensão	5 (41,7)	9 (39,1)	6 (100)	0,021
Diabetes	1 (8,3)	3 (13,0)	2 (33,3)	-
Glicose (mg/dL)	90,2 ± 12,4	89,7 ± 13,4	94,8 ± 8,5	0,669
Gesta	2 (0 – 5)	2 (0 – 6)	2 (2 – 5)	0,684
Paridade	0,5 (0 – 4)	2 (0 – 4)	2 (1 – 3)	0,258
Cesárea	1 (0 – 3)	0 (0 – 3)	0,5 (0 – 1)	0,209
Aborto	0 (0 – 0)	0 (0 – 2)	0 (0 – 1)	0,399
Ciclo pós-menopausa	1 (8,3)	11 (47,8)	6 (100)	0,001
Sangramento (restrito a pós-menopausa)	1	6 (54,6)	6 (100)	-
Tamanho do útero (mm)	184,3 ± 89,1	151,1 ± 185,1	124,5 ± 78,8	0,059
Espessura de Endométrio (mm)	12,6 ± 5,9	13,0 ± 6,0	26,8 ± 8,1	<0,001
Miomas (ecografia)	9 (75,0)	7 (30,4)	4 (66,7)	0,021

Os resultados foram descritos por média ± desvio padrão, mediana (mínimo-máximo) ou por frequência (percentual).

*ANOVA com um fator ou teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis (variáveis quantitativas); teste de Qui-quadrado (variáveis categóricas); p<0,05.

TABELA 9 – COMPARAÇÃO ENTRE COLETA PELA PIPELLE E COLETA PELA HISTEROSCOPIA QUANTO AOS RESULTADOS DA ANÁLISE MICROSCÓPICA (N=41)

Variável	Pipelle	Histeroscopia
Pólipo	8 (19,5)	23 (56,1)
Malignidade	6 (14,6)	6 (14,6)
Normal	27 (65,9)	12 (29,3)

TABELA 10 - RESULTADOS DAS COLETAS PELA PIPELLE E PELA HISTEROSCOPIA QUANTO AOS RESULTADOS DA ANÁLISE MICROSCÓPICA PARA PÓLIPO, MALIGNIDADE E NORMAL (N=41)

Pipelle	Histeroscopia	n (%)
Normal	Normal	10 (24,4)
Pólipo	Pólipo	6 (14,6)
Malignidade	Malignidade	6 (14,6)
Pólipo	Normal	2 (4,9)
Normal	Pólipo	17 (41,5)
Total		41 (100)

Dos 41 casos analisados pelas duas técnicas de coleta, houve concordância em 22 (53,7%) casos e discordância em 19 (46,3%). Em 2 dos 19 casos discordantes, a Histeroscopia indicou resultado Normal enquanto que Pipelle indicou Pólipo. Para outros 17 casos discordantes, Pipelle indicou resultado Normal e Histeroscopia indicou Pólipo. A concordância para malignidade foi de 100%.

TABELA 11 – AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA COLETA PELA PIPELLE NO DIAGNÓSTICO DE PÓLIPO E DE MALIGNIDADE CONSIDERANDO-SE A COLETA PELA HISTEROSCOPIA COMO PADRÃO OURO (N=41)

Variável	Pólipo	Malignidade
Sensibilidade	26,1%	100%
Especificidade	88,9%	100%
Probabilidade de falso positivo	11,1%	0%
Probabilidade de falso negativo	73,9%	0%
Acurácia	53,7%	100%
Valor preditivo positivo*	75,0%	100%
Valor predito negativo *	48,5%	100%

*Para os cálculos dos valores preditivos positivo e negativo as prevalências de pólipo e de malignidade foram estimadas a partir da amostra do estudo (Pólipo: 56,1%; Malignidade: 14,6%)

Índices de concordância de Kappa entre Pipelle e Histeroscopia:

Na detecção de pólipo: $K = 0,14$ (concordância pobre)

Na detecção de malignidade: $K = 1$ (concordância muito boa)

Geral: $K = 0,32$ com intervalo de confiança de 95% dado por: 0,10 a 0,53.
Concordância fraca.

TABELA 12 – COMPARAÇÃO DE CASOS COM MALIGNIDADE COMPARADOS COM RESULTADOS DE PÓLIPO OU NORMAL PELA HISTEROSCOPIA, EM MULHERES NO CICLO PÓS-MENOPAUSA COM SANGRAMENTO (N=13)

Variável	Análise microscópica – Histeroscopia		Valor de p*
	Normal ou Pólipo (n=7)	Malignidade (n=6)	
Idade na coleta (anos)	60,4 ± 5,1	63,5 ± 4,1	0,290
Estado civil Casada	5 (71,4)	4 (66,7)	1
Menos de 7 anos de escolaridade	5 (71,4)	3 (50,0)	0,592
IMC (kgm ²)	33,6 ± 11,1	29,4 ± 4,1	0,383
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	136,4 ± 14,9	135,0 ± 19,7	0,885
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	82,1 ± 8,1	85,0 ± 13,8	0,651
Hipertensão	5 (71,4)	6 (100)	0,461
Diabetes	2 (28,6)	2 (33,3)	1
Glicose (mg/dL)	100,7 ± 20,7	94,8 ± 8,5	0,531
Gesta	3 (2 – 4)	2 (2 – 5)	0,628
Paridade	3 (2 – 4)	2 (1 – 3)	0,073
Cesárea	0 (0 – 0)	0,5 (0 – 1)	0,138
Aborto	0 (0 – 0)	0 (0 – 1)	0,628
Tamanho do útero (mm)	98,9 ± 33,9	124,5 ± 78,8	0,945
Espessura de Endométrio (mm)	16,9 ± 8,5	26,8 ± 8,1	0,149
Miomas (ecografia)	3 (42,9)	4 (66,7)	0,592

Resultados descritos por média ± desvio padrão, mediana (mínimo-máximo) ou por frequência (percentual)

*Teste t de Student para amostras independentes ou teste não-paramétrico de Mann-Whitney (variáveis quantitativas); teste exato de Fisher (variáveis categóricas); p<0,05

4.1 CUSTOS

Pipelle® importada dos Estados Unidos por pessoa física custou 20 reais a unidade. Tivemos que importar a Pipelle dos Estados Unidos por não encontrar a mesma para compra.

4.1.1 OPERADORAS DE SAUDE

O procedimento biópsia endometrial ambulatorial, com o código 31303030 do ROL de procedimentos médicos, paga ao médico o valor de 48,00 reais e 33,60 reais, quando realizado pelas operadoras 01 e 02 respectivamente. Estes valores foram retirados dos documentos Rol Hierarquizado Unimed Curitiba (RHUC) (2016) e da Classificação Brasileira Hierárquica de Procedimentos Médicos (CBHPM) (2005). Somamos o custo de uma cânula de Pipelle com o valor pago pela operadora de

saúde, então temos o custo total do procedimento biópsia com Pipelle em 68,00 e 53,60 reais para a operadora 01 e 02 respectivamente.

Avaliamos os valores pagos pelas duas maiores operadoras de saúde que atuam no município de São José dos Pinhais-PR, Operadora 01 e Operadora 02 para o procedimento Histeroscopia com biópsia com o código 31303170. Durante a realização desta dissertação a operadora 01 trabalhava com a tabela RHUC, 3ª edição, e a operadora 02 trabalhava com a tabela CBHPM, 4ª edição, com deflatores.

TABELA 13 – CUSTO DO PROCEDIMENTO HISTEROSCOPIA COM BIÓPSIA, OPERADORA 01 E OPERADORA 02.

OPERADORA	DESCRIÇÃO	VALOR (R\$)	TOTAL (R\$)
OPERADORA 01	MATERIAIS E MEDICAMENTOS	355,04	1757,18
	TAXAS HOSPITALARES	832,60	
	CIRURGIÃO	331,20	
	TAXA DO APARELHO	238,34	
OPERADORA 02	MATERIAIS E MEDICAMENTOS	422,78	1540,15
	TAXAS HOSPITALARES	572,97	
	CIRURGIÃO	294,40	
	TAXA DO APARELHO	250,00	

FONTE: Retirado da tabela RHUC-3ª edição e CBHPM-4ª edição/com deflator

Os valores acima, tabela 13, serão considerados para comparação com a Pipelle em relação a custos em serviço privado pois estes são os códigos efetivamente utilizados na região do estudo.

Em caso de necessidade da utilização de um médico anestesista, é necessário acrescentar o custo procedimento de sedação. Este não foi acrescentado nesta análise de comparação de custos.

O valor pago pelas operadoras de saúde 01 e 02 para Histeroscopia Diagnóstica ambulatorial com o código 4.02.01.15-5 é de 122,40 (RHUC, 2016) e de 88,00 reais (CBHPM, 2005), respectivamente. Não utilizaremos estes valores para comparação com Pipelle. Verificamos os hospitais da cidade do estudo e constatamos que este código não foi e nem é utilizado, motivo de não usarmos estes valores para comparação de custos.

4.1.2 SUS

O valor pago aos hospitais, pelo SUS, para uma Histeroscopia Diagnóstica ambulatorial é de 25,00 reais (BRASIL, 2018). Não utilizaremos estes valores para comparação com Pipelle. Não temos Histeroscopia no SUS na região do estudo. Utilizamos histeroscópio particular, que foi levado até o hospital do SUS.

No SUS não existe tabela de honorários para o procedimento biópsia endometrial ambulatorial. O valor pago aos hospitais, pelo SUS, para uma Histeroscopia com biópsia de paciente internada por SUA é de 198,81 REAIS pelo internamento mais 76,50 reais pela histeroscopia em centro cirúrgico, somando 275,31 reais (BRASIL, 2018). Utilizaremos este valor para comparação com a Pipelle em relação aos valores pagos pelo SUS.

TABELA 14 – CUSTO DO PROCEDIMENTO HISTEROSCOPIA COM BIÓPSIA NO SUS

DESCRIÇÃO	VALOR(R\$)	TOTAL(R\$)
INTERNAMENTO POR SUA	198,81	275,31
HISTEROSCOPIA	76,50	

FONTE: Retirado de DATASUS (2018).

5 DISCUSSÃO

A média de idade dos resultados histológicos normais foi de 46,5 anos, dos pólipos foi de 51,2 anos, e dos cânceres foi de 63,5 anos. Demonstrando que o fator de risco idade é de importância fundamental para se pensar no diagnóstico câncer endometrial. Os cânceres endometriais são mais frequentes no pós-menopausa, em sexta e sétima décadas de vida (STUBERT; GERBER, 2016; MORICE et al., 2016)

Estudo de Setiawan et al (2013) demonstra que quanto maior o IMC, maior é a tendência de desenvolvimento de câncer endometrial (vide tabela 3). Nossos dados não tiveram diferenças entre os IMC das pacientes e os laudos histológicos. O IMC das pacientes do estudo foi em média 29, independente dos diagnósticos histológicos serem normais ($29,3 \pm 5,3$), pólipos ($29,3 \pm 7,5$) ou malignidades ($29,4 \pm 4,1$).

Hipertensão arterial estava presente em 41,7% das pacientes com laudo histológico normal, 39,1% dos pólipos e 100% das pacientes com câncer. Ali (2013) relata que as pacientes com hipertensão arterial têm risco três vezes maior de câncer endometrial quando comparadas àquelas com pressão arterial normal. Neste artigo Ali questiona se não há um viés entre obesidade e hipertensão em que obesidade seria o principal fator de risco para câncer de endométrio. Apesar do n do nosso estudo ser de apenas seis pacientes com câncer, todas possuem hipertensão arterial, então, ao que parece, a hipertensão não deva ser subestimada quanto ao seu valor nos fatores de risco para câncer endometrial. Lembrar que esta correlação entre hipertensão arterial e câncer endometrial já estava citada no artigo clássico de Bokhman (1983).

Diabetes em nosso estudo esteve presente nos histológicos normais em 8,3%, em pólipos 13% e nas malignidades 33,3%. Diabetes é considerado fator de risco para câncer endometrial pela literatura (BOKHMAN, 1983; ALI, 2013; MORICE et al., 2016).

Os dados epidemiológicos avaliados como IMC, hipertensão arterial e diabetes não tiveram significância estatística na correlação com doenças endometriais pois o tamanho da amostra (n) é pequeno para esse tipo de julgamento. Estes foram apenas relatados e comparados com a literatura existente.

Houve padronização dos laudos de USTV, com todas as pacientes do estudo sendo submetidas a nova USTV, mesmo as que traziam USTV previamente realizadas em outros serviços. O estudo de Smith-Bindman et al (1998) sugere prévia

associação da possível causa do sangramento pós menopausa e seus espessamentos endometriais, pois conforme esse estudo um espessamento de 10mm, 14mm e 20mm nos sugere pólipos, hiperplasia e câncer respectivamente. Espessamentos endometriais associados com sangramentos uterinos anormais serão biopsiados, mas a medida exata deste espessamento é muito útil no raciocínio de conduta. A média dos espessamentos das pacientes do nosso estudo foi 12,6mm, 13mm e 26mm para histológicos normais, pólipos e malignidade, ou seja, antes de realizar as biópsias já tínhamos uma suspeita mais forte de câncer neste grupo de pacientes com endométrios mais espessados.

Todas as seis pacientes com câncer endometrial foram diagnosticadas através da cânula de Pipelle e confirmadas pela Histeroscopia. A Pipelle apresentou 100% de sensibilidade para esta patologia. Este dado é corroborado pela literatura, que sempre mostrou sensibilidade muito próxima de 100% para o diagnóstico de câncer de endométrio quando a Pipelle fora usada (STOVALL et al., 1991; BOSCH et al., 1996; DIJKHUIZEN et al., 2000). Se na primeira consulta com seu médico em clínica particular ou UBS/SUS, a Pipelle tivesse sido usada, nenhum dos casos de câncer uterino teria sido deixado de diagnosticar e as pacientes teriam sido encaminhadas mais rapidamente para hospital oncológico. Esta conduta já está protocolada em países como a Nova Zelândia em que com o uso racional de USTV associado à Pipelle em pacientes com sangramento pós-menopausa, permitiu que os diagnósticos de câncer de endométrio fossem realizados em UBS por médicos generalistas e 68% de todos os sangramentos pós-menopausa foram manejados sem o encaminhamento para centros terciários (STRAVENS et al., 2016). Logicamente o suporte de uma USTV é fundamental, pois ela descartará inicialmente as pacientes que não necessitarão de biópsia endometrial por não terem câncer, ou seja, aquelas com endométrio menor que 5mm (SMITH-BINDMAN et al., 1998). Afinal sangramento pós-menopausa associado a um USTV que mostre endométrio menor que 5mm fornece 99 a 100% de valor preditivo negativo para câncer de endométrio (FERRAZZI et al., 1996; GULL et al., 2003). Mais impactante ainda é quando se faz cálculos de probabilidades em que são mostrados que a cada 917 pacientes com sangramento pós-menopausa associado a um USTV com endométrio menor que 5mm, apenas uma terá câncer de endométrio (GOLDSTEIN, 2009).

Nas pacientes com sangramento pós-menopausa o uso de USTV permite que tenhamos um valor preditivo negativo de 99 a 100% para câncer de endométrio, ou

seja, o USTV revela quem não possui câncer de endométrio (FERRAZZI et al., 1996; GULL et al., 2003).

Nas pacientes com sangramento pós-menopausa o uso de biópsia com Pipelle, quando na ausência de estenose de colo de útero e obtido material suficiente para análise histológica, terá sensibilidade de 99,6% (DIJKHUIZEN et al., 2000; CLARK et al., 2002).

Associação de USTV e Pipelle permitem o manejo adequado de pacientes com sangramento pós menopausa sem que se deixe de diagnosticar câncer endometrial (STRAVENS et al., 2016).

Leiomiomas são degeneração maligna de leiomiomas e correspondem a menos de 5% de todos os cânceres de corpo de útero (ALI, 2013). A biópsia com Pipelle diagnosticou uma malignidade pouco encontrada. O estudo de Farrel et al (1999) acompanhou apenas casos de pacientes que apresentaram material insuficiente em biópsias com Pipelle. Neste estudo descobriram no acompanhamento um caso de leiomiosarcoma que a Pipelle laudou como material insuficiente e na sequência descobriu ser leiomiosarcoma via biópsia histeroscópica. Na descrição de cirurgia da histeroscopia descrevemos a patologia inicialmente visualizada como “massa amolecida” de grande volume e visualizamos a perfuração que a Pipelle fez nesta que estava em processo de degeneração, ou seja, amolecida. Durante a realização da histeroscopia não pensamos que essa “massa amolecida” pudesse ser câncer, ainda mais que o endométrio em si estava com características visuais de atrofia. A análise histológica realizada revelou ser material sugestivo de leiomiosarcoma, o que foi confirmado por exame imunohistoquímico.

Excetuando os leiomiosarcomas, noventa e cinco por cento de todos os cânceres endometriais restantes são tipos 1 e tipos 2 (ALI, 2013). Em relação a estes a proporção de diagnósticos do nosso estudo ficou muito semelhante com os relatos da literatura, que referem ser o tipo 1 mais frequente, 80 a 90% das vezes e o tipo 2 menos frequente, 10 a 20% das vezes. Nosso estudo teve quatro casos de câncer de endométrio tipo 1 e um caso tipo 2 (BOKHMAN, 1983; SETIAWAN et al., 2013; MORICE et al., 2016).

Todos os casos de malignidade foram mulheres pós-menopausa com sangramento, nenhuma na pré-menopausa. O pico de incidência de câncer de endométrio está entre a sexta e a sétima décadas de vida, pouco frequente antes da

menopausa (DUSKA et al., 2001; EVANS-METCALF et al., 1998; VISSER et al., 2015). A média de idade das pacientes com cancer em nosso estudo foi 63,5 anos.

Em relação aos pólipos a Pipelle em nosso estudo teve uma sensibilidade de 26,1%, especificidade de 88,9% e acurácia de 53,7% quando comparada com o padrão-ouro histeroscópico. Este dado também vem de encontro com a literatura que mostra que a Pipelle por ser técnica de biópsia às cegas falha ao não conseguir biopsiar lesões focais e tem baixa acurácia quando comparada com biópsia guiada por histeroscopia (CLARK; STEVENSON, 2017). A Histeroscopia diagnosticou 23 pólipos enquanto que a Pipelle mostrou apenas 8. Além da visualização direta a Histeroscopia permite a exérese do pólipo.

Os resultados da Pipelle para diagnóstico de pólipos no nosso estudo não são animadores, mas a CUP, no entanto, não mostra resultados melhores no diagnóstico de pólipos. Isso já é de conhecimento desde o clássico estudo de Word et al (1958) que mostrou que de todas as lesões não diagnosticadas pela CUP, 80% eram pólipos. Estudo de Angioni et al (2008) comparou CUP com Histeroscopia, ou seja, fez-se CUP e na sequencia se realizou Histeroscopia, mostrou sensibilidade para pólipos de 11% e acurácia de 59%. Outro estudo em que Lee et al (2011) fizeram o mesmo que Angioni et al (2008) mostrou sensibilidade de 7,7% para pólipos. Lembrar que o procedimento com Pipelle é ambulatorial e não necessita de dilatação de colo de útero e não possui risco de perfuração uterina. A CUP possui risco de perfuração com a cureta de 6 a 13 por 1000 procedimentos (BETTOCCHI et al., 2001).

O valor preditivo positivo para pólipos com o uso da Pipelle, em nosso estudo foi 75%. Seto et al (2016) fizeram estudo semelhante, porém retrospectivo, em que o valor preditivo positivo para Pipelle foi 56,3%. Neste estudo, as pacientes tinham previamente um laudo histológico de pólipos via biópsia com Pipelle. Interessante é que mesmo nos pólipos visíveis ao histeroscópio e biopsiados nem sempre configuravam pólipos na avaliação histológica. De 195 laudos histológicos de pólipos via Pipelle, a histeroscopia diagnóstica visualizou apenas 111. Destes 111 pólipos visíveis ao histeroscópio todos foram biopsiados e somente 90 tiveram laudo histológico de pólipos efetivamente.

No nosso estudo a Histeroscopia visualizou 14 pólipos, mas no laudo histológico de todas as biópsias histeroscopicamente dirigidas tivemos 23 pólipos, ou seja, muitas áreas biopsiadas não foram reconhecidas visualmente como pólipos, mas histologicamente eram pólipos. A justificativa para este achado é o fato de que a

biópsia é realizada na porção mais espessada do endométrio. Essas áreas mais espessadas geram confusão, pois muitas vezes possuem critérios histológicos de pólipos, como por exemplo desarranjo arquitetural, vasos sanguíneos com paredes espessadas e estroma fibroso, mas não possuem formato visual de pólipos. O contrário também ocorre quando, na histeroscopia, áreas visualizadas como pólipos são biopsiadas e nem sempre o são, como no estudo de Seto et al (2016).

5.1 ANÁLISE DAS PACIENTES EXCLUÍDAS (N=4)

Todas as 4 pacientes excluídas estavam no pós-menopausa.

A paciente nº 11 teve perfuração uterina na histerometria, o que inviabilizou a Pipelle e a Histeroscopia. Esta apresentava estenose severa de colo. A recomendação do fabricante é nunca utilizar a Pipelle sem fazer histerometria prévia (“Pipelle ®” 2016).

Na paciente nº 18 não encontramos área possível para biópsia. Endométrio totalmente atrófico, praticamente ausente não permite ser biopsiado. Paciente tinha 78 anos, IMC de 31 e diabética dependente de insulina, ou seja, fatores de risco para câncer endometrial. Apresentava sangramento pós-menopausa e USTV que mostrava endométrio de 3mm. A indicação da biópsia se fez não pela espessura endometrial obviamente, mas pelo sangramento persistente associados aos fatores de risco para câncer. Esta paciente teve biópsia com Pipelle que mostrou material insuficiente. A literatura descreve que em tentativas de biópsia com Pipelle de endométrios menores que 5mm a taxa de insucesso de coleta de material suficiente é de 73% (ELSANDABESEE; GREENWOOD, 2005). Quando biópsia com Pipelle apresenta material insuficiente pensamos que atrofia endometrial pode estar presente mas também que a área suspeita pode não ter sido biopsiada. Sendo assim, a literatura recomenda que na persistência de sangramento uterino deve-se continuar a investigação com outros métodos diagnósticos (FARRELL et.al, 1999; ACOG, 2009-reaffirmed 2015).

A paciente nº 20 teve endométrio secretor na Pipelle e material insuficiente na Histeroscopia. Não sabemos o motivo de material insuficiente pela histeroscopia neste caso.

A paciente nº 31 teve material insuficiente na Pipelle e pólipos na Histeroscopia. Material insuficiente ocorre em 13% das coletas com Pipelle. A acurácia da Pipelle é alta para malignidades desde que se envie material em quantidade suficiente (CLARK et al., 2002).

5.2 CUSTOS

A operadora 01 teve um custo 25,85 vezes maior usando a Histeroscopia do que se fosse usado Pipelle.

A operadora 02 teve um custo 28,73 vezes maior usando a Histeroscopia do que se fosse usado Pipelle.

O custo para as operadoras de saúde para uma histeroscopia com biópsia foi em média 27 vezes maior do que seria se tivesse sido utilizado biópsia endometrial por Pipelle. As histeroscopias não são realizadas de forma ambulatorial mas em centro cirúrgico, o que é contrário ao que apregoa o Royal College of Obstetricians and Gynaecologists que em sua diretriz orienta que as histeroscopias ambulatoriais deveriam acontecer em sala exclusiva para histeroscopias diagnósticas, fora de centro cirúrgico (RCOG, 2011).

No SUS se a paciente estiver internada, por exemplo por SUA, e realizar Histeroscopia o hospital receberá 198,81 reais pelo internamento e 76,50 reais pela histeroscopia, somando o total de 275,31 reais (BRASIL, 2018). Utilizaremos este último valor para a comparação com o sistema de operadoras de saúde, uma vez que as os ginecologistas que trabalham para as operadoras fazem o procedimento em centro cirúrgico. Então temos que uma biópsia com Pipelle realizada pelo SUS custa 13,7 vezes menos que uma histeroscopia.

A Pipelle custa 20 reais por unidade. Necessita sala de exame ginecológico e médico capacitado para o procedimento. Pode ser usada por médicos de família em UBS (STRAVENS et al., 2016). Pacientes idosas com sangramento pós-menopausa aguardam vaga em filas do SUS para internamento e curetagem, quando uma biópsia endometrial com Pipelle poderia ser realizada para excluir malignidade. As operadoras de saúde têm gastos exorbitantes com biópsias endometriais histeroscópicas e poderiam reduzir custos se Pipelle fosse usada. Laudo positivo para câncer de endométrio já é suficiente para indicar estadiamento e tratamento do tumor (MORICE et al., 2016). Essas histeroscopias são realizadas em ambiente hospitalar, ao

contrário do que apregoa o Royal College of Obstetricians and Gynaecology em diretriz de 2011. Por este motivo não utilizamos para fins de comparação os valores de Histeroscopia diagnóstica totalmente ambulatorial. No município de São José dos Pinhais no período do estudo não tivemos nenhuma Histeroscopia sem internamento ou sem ser o procedimento realizado em centro cirúrgico. O motivo de todas as Histeroscopias terem sido realizadas em ambiente hospitalar foram basicamente dois: primeiro, não existe no município a sala ambulatorial apropriada de Histeroscopia que o RCOG apregoa (nem no SUS, nem em ambulatórios ou consultórios) e segundo, os honorários pagos são impraticáveis para cobrir os custos de um procedimento deste porte.

Salientado que apesar de largamente utilizada nos Estados Unidos, Inglaterra, Nova Zelândia, Holanda a Pipelle não se encontra disponível para vendas no Brasil. Importamos as Pipelles.

Ao contrário do câncer de colo de útero e câncer de mama onde temos ferramentas de rastreamento como o citopatológico de colo de útero e mamografia, o câncer de endométrio não é possível de ser diagnosticado em exames de rastreamento populacional (DU et al., 2016) (SMITH, R. A. et al., 2016). Resta sabermos avaliar as pacientes sintomáticas com SUA, realizando condutas lógicas e precisas na solicitação e interpretação dos exames, principalmente no sangramento pós-menopausa (ACOG, 2009; 2015).

Histeroscopia, apesar dos gastos com todo o arsenal e com o exame em si, permite um diagnóstico preciso de patologias endometriais, mas não é exame acessível para a maioria da população brasileira.

Nos casos de estenose de colo de útero nem a Pipelle nem o Histeroscópio são possíveis de serem usados para biopsia endometrial, o que faz com que a CUP ainda continue tendo o seu espaço (MORICE et al., 2016).

Acreditamos que o motivo da pouca utilização da Pipelle para biópsias endometriais no Brasil é a falta de conhecimento da mesma pelos ginecologistas, além da sua indisponibilidade em ambulatórios e UBS do país. No Manual de Oncologia Ginecológica da FEBRASGO a palavra Pipelle é citada apenas duas vezes. Relata que é o método de biópsia endometrial ambulatorial mais usado (FEBRASGO, 2010).

5.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Ambos os métodos, Pipelle e Histeroscopia diagnóstica, são de uso ambulatorial. Em nosso estudo, foram realizadas sob anestesia, em centro cirúrgico. Procedemos assim no intuito de diminuir os desconfortos gerados por dois procedimentos sequenciais. Consideramos não ser conduta ética a não utilização de anestesia na realização de duas biópsias sequenciais. A literatura mostra que em 8% das vezes não é possível adentrar a cavidade uterina por estenose de colo de útero (CLARK et al., 2002). Quando a Pipelle, que é flexível, não é possível de ser introduzida, muito dificilmente o histeroscópio rígido seria. Não tivemos insucesso na introdução da Pipelle, nem do histeroscópio em colo de útero pois as pacientes estavam anestesiadas. Por assim estarem, houve a realização de quase todas as biópsias. Todas as coletas foram realizadas pelo mesmo médico.

5.4 DIFICULDADES

- a) Importação da Pipelle dos Estados Unidos.
- b) Custos de levar histeroscópio para o SUS.
- c) Custos de instrumentação cirúrgica (honorários da instrumentadora).
- d) Custos dos USTV para as pacientes do SUS.

6 CONCLUSÕES

- a) A sensibilidade e especificidade da Pipelle para malignidades foi de 100%. A sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo da Pipelle para pólipos foi de 26,1%, 88,9%, 53,7%, 75% e 48,5% respectivamente.
- b) Houve concordância de 100% em relação à malignidade quando as biópsias foram realizadas com Pipelle, tendo Histeroscopia como padrão-ouro.
- c) Biópsia endometrial com Pipelle custa, em média, 27 vezes menos que biópsia com Histeroscopia para as operadoras de saúde. A mesma comparação no SUS tem custo 13,7 vezes menor a favor da Pipelle.

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE of OBSTETRICIANS and GYNECOLOGISTS (ACOG). The Role of Transvaginal Ultrasonography in the Evaluation of Postmenopausal Bleeding. **Obstet Gynecol**, v. 114, n. 440, p. 409–411, 2009.

ALI, A. Risk factors for endometrial cancer. **Ceska gynekologie**, v. 78, n. 1, p. 448–459, 2013.

ANGIONI, S. et al. Detection of Benign Intracavitary Lesions in Postmenopausal Women with Abnormal Uterine Bleeding: A Prospective Comparative Study on Outpatient Hysteroscopy and Blind Biopsy. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, v. 15, n. 1, p. 87–91, 2008.

ARMSTRONG, A. J. et al. Diagnosis and Management of Endometrial Hyperplasia. **Journal of Minimally Invasive Gynecology**, v. 19, n. 5, p. 562–571, 2012.

AZEVEDO, J. M. da R. de et al. Endometrial polyps: when to resect? **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 293, n. 3, p. 639–643, 2016.

BARCELOS, R. S.; ZANINI, R. de V.; SANTOS, I. da S. dos. Menstrual disorders among women 15 to 54 years of age in Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil: a population-based study. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, n. 11, p. 2333–46, 2013.

BETTOCCHI, S. et al. Diagnostic inadequacy of dilatation and curettage. **Fertility and Sterility**, v. 75, n. 4, p. 803–805, 2001.

BETTOCCHI, S. et al. What does “diagnostic hysteroscopy” mean today? The role of the new techniques. **Current Opinion in Obstetrics & Gynecology**, v. 15, n. 4, p. 303–8, 2003.

BOKHMAN, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. **Gynecologic Oncology**, v. 15, n. 1, p. 10–17, 1983.

BOSCH, T. VAN DEN et al. Endopap®- versus Pipelle®-sampling in the diagnosis of postmenopausal endometrial disease. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 64, n. 1, p. 91–94, 1996.

BRADLEY, L. D.; GUEYE, N. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 214, n. 1, p. 31–44, 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Informática do SUS. **DATASUS**. Disponível em: < <http://datasus.saude.gov.br/>>. Acesso em 22 fev. 2018.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Brasileiras para Rastreamento do Câncer do Colo do Útero**. 2. ed. rev. e atual. Rio de Janeiro, 2016.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA)** Estimativa 2018 Incidência de Câncer no Brasil. RIO DE JANEIRO 2018

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Vigitel Brasil 2016**. Brasília, 2017.

CHIAZZE, L. et al. The Length and Variability of the Human Menstrual Cycle. **JAMA: The Journal of the American Medical Association**, v. 203, n. 6, p. 377, 1968.

CLARK, T. J. et al. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. **BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 109, p. 313–321, 2002.

CLARK, T. J.; STEVENSON, H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? **Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology**, v. 40, p. 89–104, 2017.

CLEVENGER-HOEFT, M. et al. Sonohysterography in Premenopausal Women With and Without Abnormal Bleeding. **Obstetrics and Gynecology**, v. 94, n. 4, p. 516–520, 1999.

CORNIER, E. The Pipelle: a disposable device for endometrial biopsy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 148, n. 1, p. 109–110, 1984.

DEMIRKIRAN, F. et al. Which is the best technique for endometrial sampling? Aspiration (pipelle) versus dilatation and curettage (D&C). **Archives of Gynecology**

and Obstetrics, v. 286, n. 5, p. 1277–1282, 2012.

DIJKHUIZEN P. H. L. J., F. et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: A meta-analysis. **Cancer**, v. 89, n. 8, p. 1765–1772, 2000

DU, J. et al. Endometrial sampling devices for early diagnosis of endometrial lesions. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, v. 142, n. 12, p. 2515–2522, 2016.

DUONG, L. M. et al. Trends in Endometrial Cancer Incidence Rates in the United States, 1999–2006. **Journal of Women's Health**, v. 20, n. 8, p. 1157–1163, 2011.

DUSKA, L. R. et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. **Gynecologic Oncology**, v. 83, n. 2, p. 388–93, 2001.

EDDOWES, H. A.; READ, M. D.; CODLING, B. W. Pipelle: a more acceptable technique for outpatient endometrial biopsy. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 97, n. 10, p. 961–962, 1990.

ELSANDABESE, D.; GREENWOOD, P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. **Journal of Obstetrics and Gynaecology : the Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology**, v. 25, n. 1, p. 32–4, 2005.

EMONS, G. et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v. 75, n. 2, p. 135-136, 2015

EVANS-METCALF, E. R. et al. Profile of Women 45 years of Age and Younger With Endometrial Cancer. **Obstetrics and Gynecology**, v. 91, n. 3, p. 349–54, 1998.

FARRELL, T. et al. The significance of an “insufficient” Pipelle sample in the investigation of post-menopausal bleeding. **Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica**, v. 78, n. 9, p. 810–2, 1999.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA e OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **Manual de Orientação Ginecologia Oncológica**, p. 52 e p.70. 2010.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359–E386, 2015.

FERRAZZI, E. et al. Sonographic endometrial thickness: a useful test to predict atrophy in patients with postmenopausal bleeding. An Italian multicenter study. **Ultrasound in Obstetrics and Gynecology**, 1996.

FRASER, I. S. et al. The FIGO Recommendations on Terminologies and Definitions for Normal and Abnormal Uterine Bleeding. **Semin Reprod Med**, v. 29, p. 383–390, 2011.

GOLDCHMIT, R. et al. The Accuracy of Endometrial Pipelle Sampling With and Without Sonographic Measurement of Endometrial Thickness. **Obstetrics and Gynecology**, v. 82, n.5, p. 727-730, 1993.

GOLDSTEIN, S. R. The endometrial echo revisited: Have we created a monster? **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 191, n. 4, p. 1092–1096, 2004.

GOLDSTEIN, S. R. The role of transvaginal ultrasound or endometrial biopsy in the evaluation of the menopausal endometrium. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 201, n. 1, p. 5–11, 2009.

GROVES, E. On the Diagnosis of Malignant Disease of the Body of the Uterus. **Bristol Medical-Chirurgical Journal**, v. 21, n. 80, p. 128–137, 1903.

GUIDO, R. S. et al. Pipelle Endometrial Sampling - Sensitivity in the Detection of Endometrial Cancer. **Journal of Reproductive Medicine**, 1995.

GULL, B. et al. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 188, n. 2, p. 401–408, 2003.

HALLBERG, L. et al. Menstrual Blood Loss—A Population Study: Variation at different ages and attempts to define normality. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v. 45, n. 3, p. 320–351, 1966.

HANEDEM, N. VAN et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis. **European Journal**

of **Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 197, p. 147–155, 2016.

IRAM, S.; MUSONDA, P.; EWIES, A. A. A. Premenopausal bleeding: When should the endometrium be investigated?-A retrospective non-comparative study of 3006 women. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 148, n. 1, p. 86–89, 2010.

KROON, C. D. DE et al. Technology assessment of saline contrast hysterosonography. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 188, n. 4, p. 945–949, 2003.

LEE, D. O.; JUNG, M. H.; KIM, H. Y. Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. **The journal of obstetrics and gynaecology research**, v. 37, n. 10, p. 1423–6, 2011.

LOPES, R. G. C. **O Endométrio**. Atheneu, 2011.

MATSUO, K. et al. Prediction of concurrent endometrial carcinoma in women with endometrial hyperplasia. **Gynecologic Oncology**, v. 139, n. 2, p. 261–267, 2015.

MENCAGLIA, L.; ALBUQUERQUE NETO, L. C. DE . **Histeroscopia Diagnóstica**. Rio de Janeiro: MEDSI, 2002.

MORICE, P. et al. Endometrial cancer. **The Lancet**, v. 387, n. 10023, p. 1094–1108, 2016.

MUNRO, M.; CRITCHLEY, H.; FRASER, I. Research and clinical management for women with abnormal uterine bleeding in the reproductive years: More than PALM-COEIN. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 124, n. 2, p. 185–189, 2017.

MUNRO, M. G. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 40, p. 3–22, 2017.

MUNRO, M. G. et al. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age; for the FIGO

Working Group on Menstrual Disorders. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 113, p. 3–13, 2011.

NYE, E. B.; CRAIG, G. A. Diagnostic aspiration curettage: a preliminary assessment. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 115, n. 2, p. 181–185, 1973.

PAIVA, E. V. de (org.). **CLASSIFICAÇÃO BRASILEIRA HIERARQUIZADA DE PROCEDIMENTOS MÉDICO (CBHPM)**. 4. ed. São Paulo: Associação Médica Brasileira, 2005.

PHÉLIPPEAU, J. et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. **Surgical Oncology**, v. 25, n. 4, p. 370–377, 2016.

Pipelle®: Endometrial Suction Curette . **Intructions for use**. Coopersurgical

REZK, M.; SAYYED, T.; DAWOOD, R. The Effectiveness and Acceptability of Pipelle Endometrial Sampling versus Classical Dilatation and Curettage: A Three-Year Observational Study. **Gynecologic and obstetric investigation**, 2016.

RODRIGUEZ, G. C.; YAQUB, N.; KING, M. E. A comparison of the Pipelle device and the Vabra aspirator as measured by endometrial denudation in hysterectomy specimens: The Pipelle device samples significantly less of the endometrial surface than the Vabra aspirator. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 168, n. 1, p. 55–59, 1993.

ROL Hierarquizado Unimed Curitiba (RHUC), 3. ed. Curitiba, 2016

ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS. Best Practice in Outpatient Hysteroscopy Royal College. **Green-top Guideline** n.59 ,mar. 2011.

SANAM, M.; MAJID, M. M. K. Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Tria. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, v. 16, n. 12, p. 4971–5, 2015.

SEAMARK, C. J. Endometrial sampling in general practice. **British Journal of General Practice**, v. 48, n. 434, p. 1597–1598, 1998.

SESHADRI, S. et al. The evolving role of saline infusion sonography (SIS) in infertility. **European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology**, v. 185, p. 66–73, 2015.

SETIAWAN, V. W. et al. Type I and II endometrial cancers: Have they different risk factors? **Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 20, p. 2607–2618, 2013.

SETO, M. T. Y. et al. Positive predictive value of endometrial polyps in Pipelle aspiration sampling: a histopathological study of 195 cases. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 203, p. 12–15, 2016.

SMITH-BINDMAN, R. et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. **JAMA: the journal of the American Medical Association**, v. 280, n. 17, p. 1510–1517, 1998.

SMITH, R. A. et al. Cancer Screening in the United States, 2016: A Review of Current American Cancer Society Guidelines and Current Issues in Cancer Screening. **A Cancer Journal for Clinicians**. v. 66, n. 2, p. 95–114, 2016

SPEROFF, L.; FRITZ, M. A. **Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade**. 8 ed. Rio de Janeiro, 2015.

STOVALL, T. G. et al. Pipelle endometrial sampling in patients with known endometrial carcinoma. **Obstetrics and gynecology**, v. 77, n. 6, p. 954–6, 1991.

STRAVENS, M. et al. Management of postmenopausal bleeding by general practitioners in a community setting: an observational study. **The New Zealand medical journal**, v. 129, n. 1434, p. 59–68, 2016.

STUBERT, J.; GERBER, B. Current Issues in the Diagnosis and Treatment of Endometrial Carcinoma. **Geburtshilfe und Frauenheilkunde**, v. 76, n. 2, p. 170–175, 2016.

SYMONDS, I. Ultrasound, hysteroscopy and endometrial biopsy in the investigation of endometrial cancer. **Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology**, v. 15, n. 3, p. 381–391, 2001.

TANGJITGAMOL, S. et al. Management of endometrial cancer in Asia : consensus

statement from the Asian Oncology Summit 2009. **Lancet Oncology**, v. 10, n. 11, p. 1119–1127, 2009.

TIMMERMANS, A. et al. Endometrial Thickness Measurement for Detecting Endometrial Cancer in Women With Postmenopausal Bleeding A Systematic Review and Meta-Analysis. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 116, n. 1, p. 160–167, 2010.

TJARKS, M.; VOORHIS, B. J. VAN. Treatment of endometrial polyps. **Obstetrics and Gynecology**, v. 96, n. 6, p. 886–889, 2000.

TORRE, L. A. et al. Global Cancer Statistics, 2012. **CA: a cancer journal of clinicians.**, v. 65, n. 2, p. 87–108, 2015.

TOUBOUL, C. et al. Factors predictive of endometrial carcinoma in patients with atypical endometrial hyperplasia on preoperative histology. **Anticancer Res**, v. 34, n. 10, p. 5671–5676, 2014.

VISSER, N. C. M. et al. Pipelle Prospective ENDometrial carcinoma (PIPENDO) study, pre-operative recognition of high risk endometrial carcinoma: a multicentre prospective cohort study. **BMC cancer**, v. 15, n. 1, p. 487, 2015.

VISSER, N. C. M. et al. Accuracy of Endometrial Sampling in Endometrial Carcinoma. **Obstetrics & Gynecology**, v. 130, n. 4, p. 803–813, 2017.

WHO. **World Health Organization**. 2 ed. Genova, 1994.

WILLIAMS, A. R. W. et al. Factors affecting adequacy of Pipelle and Tao Brush endometrial sampling. **BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 115, n. 8, p. 1028–36, 2008.

7 APÊNDICE 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(maiores de 18 anos)

Eu _____ idade _____,
nacionalidade _____ estado civil _____ RG _____
profissão _____ endereço _____

_____ estou sendo convidado(a) a participar de um estudo denominado **“ESTUDO COMPARATIVO DE AVALIAÇÃO ENDOMETRIAL PELAS METODOLOGIAS ULTRASONOGRAFIA PÉLVICA TRANSVAGINAL, BIÓPSIA COM CURETA DE PIPELLE E HISTEROSCOPIA”**, cujo objetivo é realizar um estudo comparativo de Avaliação Endometrial em usuárias do sistema público de saúde do município de São José dos Pinhais nos anos de 2016 e 2017.

A minha participação no referido estudo será no sentido de consentir com a aplicação do questionário bem como autorização de retirada de material biológico para realização de análise anátomo-patológica.

Fui alertado(a) que posso esperar alguns benefícios, tais como contribuir para a ampliação do conhecimento atual de métodos diagnósticos para avaliação endometrial.

Recebi, por outro lado, os esclarecimentos necessários sobre os possíveis desconfortos e riscos decorrentes do estudo, que é a possibilidade de sentir vergonha ao responder algumas perguntas do questionário, sentir dor, sangramento ou perfuração uterina. E se tal ocorrer, fui informado(a) de que não sou obrigado(a) a responder o questionário, e se outras intercorrências acontecerem estarei numa instituição hospitalar acompanhada por um médico ginecologista e estes me darão toda a assistência necessária.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo.

Também fui informado(a) de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e que, por desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo.

Os pesquisadores envolvidos com o referido projeto são: Gilberto Massaki Utida e Jaime Kulak, vinculados ao Programa de Pós-Graduação em Ginecologia e Obstetrícia da UFPR e com eles poderei manter contato pelos telefones (41) 99975-6113 ou (41) 3382-2587

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação.

Enfim, tendo sido orientado(a) quanto ao conteúdo da pesquisa e compreendido a natureza e o seu objetivo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denúncia sobre este estudo devo ligar para (41) 3360-1041, bem como para o CEP UFPR pelo telefone (41) 3360-1041 ou e-mail: cep@hc.ufpr.br.

Curitiba, _____ de _____ de 2017.

Assinatura do sujeito de pesquisa

Gilberto Utida
Pesquisador Principal

8 APÊNDICE 2

QUESTIONÁRIO

Nome:

Data de nascimento:

Etnia:

Escolaridade:

Estado civil:

Queixa principal:

Gesta Para Cesarea Aborto Ectopica

Tipo de ciclo:

Intervalo:

Duração:

Peso:

Altura:

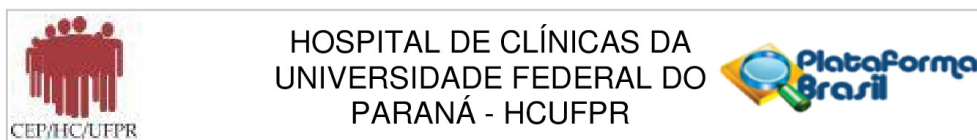
Ecografia :

AP :

Pipelle:

Histeroscopia:

9 APÊNDICE 3



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação Endometrial pelas Metodologias Ultrassonografia Pélvica Transvaginal, Biópsia com cureta de Pipelle e Histeroscopia.

Pesquisador: Gilberto Massaki Utida

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54129216.0.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.699.216

Apresentação do Projeto:

Avaliação Endometrial pelas Metodologias Ultrassonografia Pélvica Transvaginal, Biópsia com cureta de Pipelle e Histeroscopia.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a sobrevida global de pacientes com diagnóstico de Neoplasia Trofoblástica Gestacional tratadas com quimioterapia no ambulatório de Oncologia Clínica do HC-UFPR, no período de janeiro de 1998 a janeiro de 2013.

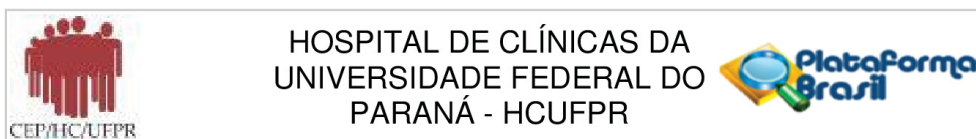
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos decorrentes do estudo são, a possibilidade de sentir vergonha ao responder algumas perguntas do questionário, dor, sangramentos e perfuração uterina, para os quais serão tomadas as providências cabíveis. O pesquisador é médico ginecologista/histeroscopista e assume total responsabilidade pelas condutas e acompanhamento das pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de estudo intervencionista prospectivo comparando 3 métodos diferentes de avaliação endometrial (ultrassonografia pélvica transvaginal, biópsia com cureta de Pipelle e Histeroscopia),

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.699.216

com avaliação anatomopatológica das 2 biopsias (qualidade/quantidade) entre si e com a ultrassonografia pélvica transvaginal.

Apresenta emenda ao projeto para alterar a idade de inclusão das participantes na pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatórios foram cumpridos

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Emenda aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda. Devendo o pesquisador aguardar o parecer final da CONEP sobre o referido documento.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_713059 E1.pdf	20/05/2016 09:35:12		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_20maio2016.docx	20/05/2016 09:34:24	Gilberto Massaki Utida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Carta_Emenda.pdf	20/05/2016 09:33:46	Gilberto Massaki Utida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Tocogineco.pdf	14/03/2016 08:18:35	Gilberto Massaki Utida	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

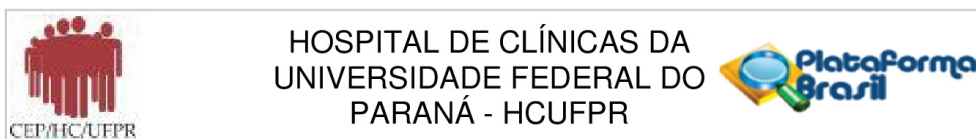
UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.699.216

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	14/03/2016 08:05:18	Gilberto Massaki Utida	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	QUESTIONARIO.docx	14/03/2016 08:04:57	Gilberto Massaki Utida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Cartas_Servicos_Envolvidos.pdf	11/03/2016 08:47:33	Gilberto Massaki Utida	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracoes_Pesquisador.pdf	11/03/2016 08:47:09	Gilberto Massaki Utida	Aceito
Folha de Rosto	Folha_Rosto_Gilberto.pdf	11/03/2016 08:45:27	Gilberto Massaki Utida	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 18 de Agosto de 2016

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br